

Aus dem Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL),

Präsident Dr. med. A. Zapf

und

dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin,

Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München, Direktor Prof. Dr. med. D. Nowak

**Humanbiomonitoring von Phthalatmetaboliten von
Kindertagesstättenkindern und
deren Familien**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina van der Meer, geb. Heyne

aus
Rochlitz

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dennis Nowak

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Ingrid Boekhoff
Prof. Dr. Rüdiger von Kries
Prof. Dr. Erika von Mutius

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. Hermann Fromme

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 25.07.2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

1	Hintergrund	1
1.1	Naturwissenschaftlich-medizinische Grundlagen der Phthalate	1
1.1.1	Physikalisch-chemische Eigenschaften	1
1.1.2	Verwendung und Nutzen von Phthalaten in Industrie, Umwelt und Medizin	5
1.1.3	Metabolismus	10
1.1.4	Wirkung und gesundheitliche Risiken	11
1.1.5	Richtwerte und andere Wertsetzungen	15
1.2	Ziel und Fragestellung der Arbeit	18
2	Methoden	18
2.1	Studienkonzept	18
2.2	Rekrutierung der Kindergärten	19
2.3	Teilnehmer	20
2.4	Fragebogen	20
2.5	Untersuchungsparameter	21
2.6	Probenahme	22
2.7	Messmethode	22
3	Ergebnisse	23
3.1	Allgemeine Daten der Teilnehmer	23
3.2	Auswertung Fragebogen	25
3.3	Ergebnisse der Metabolitenausscheidung im Urin	25
3.3.1	Kindertagesstättenkinder	27
3.3.2	Geschwisterkinder	28
3.3.3	Erwachsene	30

3.4	Verteilungsmuster von MiBP innerhalb der Familien.....	32
3.5	Berechnete Gesamtzufuhr.....	34
4	Diskussion	36
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	36
4.2	Diskussion der Studienmethode.....	37
4.3	Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien.....	38
4.3.1	Vergleich von Metabolitenkonzentrationen im Urin	38
4.3.2	Vergleich der berechneten täglichen Gesamtzufuhr	39
4.4	Vergleich der Ergebnisse mit den HBM-Werten	40
4.5	Berechnete tägliche Zufuhr im Vergleich zum TDI-Wert.....	41
5	Zusammenfassung.....	43

Literaturverzeichnis

Erklärung

Anhang

Abkürzungsverzeichnis

BE	Biomonitoring Equivalents
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BBzP	Butylbenzylphthalat
DEHP	Di(2-ethylhexyl)phthalat
DEP	Diethylphthalat
DiBP	Diisobutylphthalat
DiDP	Diisodecylphthalat
DiNP	Diisononylphthalat
DMP	Dimethylphthalat
DnBP	Di-nbutylphthalat
DnOP	Di-noctylphthalat
DPHP	Di(2-propylheptyl)phthalat
DPP	Dipentylphthalat
ECB	European Chemicals Bureau, Europäische Büro für chemische Stoffe
ECHA	European Chemicals Agency, Europäische Chemikalienagentur
ECPI	European Council for Plasticisers and Intermediates
HBM	Human-Biomonitoring
IPASUM	Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg
LC-MS/MS	Liquid-Chromatographie-Massenspektrometrie/Massenspektrometrie
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level: Niedrigste Dosis eines verabreichten chemischen Stoffes, bei der im Tierexperiment noch Schädigungen beobachtet wurden
MBzP	Mono-benzylphthalat
5OH-MEHP	Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalat

5oxo-MEHP	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalat
MEP	Mono-ethylphthalat
MHPP	Mono-(4-hydroxypentyl)phthalat
MiBP	Mono-isobutylphthalat
OH-MiDP	6OH-Mono-prpylheptylphthalat
7oxo-MiNP	Mono-4-methyl-7-oxo-octylphthalat
MiPP	Mono-isopentylphthalat
MnBP	Mono-n-butylphthalat
MnOP	Mono-n-octylphthalat
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level: Höchste Dosis eines Stoffes, die auch bei andauernder Aufnahme keine erkennbaren und messbaren Schädigungen hinterlässt
REACH	EU-Chemikalienverordnung – Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals
TDI	Tolerable Daily Intake, tolerierbare tägliche Aufnahmemenge
UBA	Umweltbundesamt

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

Abbildung 1	Strukturformel <i>ortho</i> -Phthalsäure
Abbildung 2	Strukturformel Di-2-ethyhexylphthalat (DEHP)
Abbildung 3	Strukturformel Di-isobutylphthalat (DiBP)
Abbildung 4	Einsatz von PVC
Abbildung 5	Verbrauch an Weichmachern
Abbildung 6	Europäische Marktentwicklung für den Phthalat-Verbrauch von 2005 bis 2014
Abbildung 7	Metabolismus anhand DEHP
Abbildung 8	Signalweg des Hormons Testosteron und dessen Wirkprozesse
Abbildung 9	Verteilung der Kitas
Abbildung 10	Labor mit eingesetztem Messgerät
Abbildung 11	Altersverteilung der drei untersuchten Gruppen
Abbildung 12	Box-Whisker-Plots aller Messergebnisse der Kitakinder
Abbildung 13	Box-Whisker-Plots aller Messergebnisse der Geschwister
Abbildung 14	Box-Whisker-Plots aller Messergebnisse der Erwachsenen
Abbildung 15	MiBP-Werte der Mitglieder aus jeder Familie
Abbildung 16	MiBP-Werte bis 300 µg/l in jeder Familie
Abbildung 17	x-fache Erhöhung der MiBP-Werte
Abbildung 18	Berechnete tägliche mediane Zufuhr
Abbildung 19	Berechnete tägliche „hohe“ Zufuhr
Abbildung 20	Berechnete tägliche Gesamtzufuhr von Kindern (95. Perzentile) und TDI-Werten

Tabellen

Tabelle 1	die wichtigsten Phthalate
Tabelle 2	die wichtigsten Phthalate und ihre Anwendung
Tabelle 3	Richtwerte des Human-Biomonitoring für Phthalate
Tabelle 4	Tolerierbare tägliche Aufnahme (TDI) in Europa
Tabelle 5	Untersuchungsparameter
Tabelle 6	Gemessene Metabolitenwerte oberhalb der Bestimmungsgrenze
Tabelle 7	Gemessene Metabolite im Urin bei den Kitakindern
Tabelle 8	Gemessene Metabolite im Urin bei den Geschwisterkindern
Tabelle 9	Gemessene Metabolite im Urin bei den Erwachsenen
Tabelle 10	Auflistung von Metabolitenkonzentrationen im Urin aus verschiedenen Studie
Tabelle 11	Auflistung der wichtigsten gemessenen Metabolite und die berechnete tägliche Gesamtaufuhr dem TDI gegenübergestellt

1 Hintergrund

Phthalate sind Weichmacher, welche Kunststoffe zu elastischer Eigenschaft und somit zu einem breitgefächerten Einsatzgebiet verhelfen. In unserem Alltag kommen wir täglich mit verschiedensten Gebrauchsgegenständen aus Kunststoff in Berührung, sei es die Zahnbürste, der Wasserkocher, die Lebensmittelverpackung, die Trinkflasche, das Kleidungsstück, das Möbelstück, der PC u.v.m.

Sie sind zu einem wesentlichen Bestandteil unserer modernen Lebensweise geworden.

Besonders Kinder reagieren während ihrer Entwicklungs- und Wachstumsphase empfindlich gegenüber schädlichen Umwelteinflüssen. Im Vergleich zum Erwachsenen bestehen zusätzliche Expositionswege wie das Erkunden ihrer Umwelt durch einen ausgeprägten Hand-Mund-Kontakt im Kleinkindalter. Daher können Gesundheit und Entwicklung der Kinder beeinträchtigt oder sogar gefährdet werden. Einige Vertreter dieser Substanzklasse wurden durch die Europäische Chemikalienagentur ECHA als reproduktionstoxisch eingestuft, und ihre Verwendung ist in der EU teilweise verboten.

In diesem Zusammenhang ist zu bedenken, dass weltweit eine Vielzahl an Chemikalien, darunter Phthalate, im großen Umfang eingesetzt werden, und viele von ihnen auch im unmittelbaren Lebensbereich von Kindern zu finden sind. Das Wissen hierzu ist allerdings oft sehr begrenzt, da im Rahmen der behördlichen Überwachung im Wesentlichen nur die Schadstoffgehalte in Produkten und Bedarfsgegenständen gemessen werden (Fromme et al. 2013).

1.1 Naturwissenschaftlich-medizinische Grundlagen der Phthalate

1.1.1 Physikalisch-chemische Eigenschaften

Phthalate sind Esterverbindungen, welche aus einer Phthalsäure und unterschiedlich mehrwertigen Alkoholen bestehen. Sie sind meist farblose, schwer flüchtige und fast geruchlose Flüssigkeiten.

Die Phthalsäure ist eine Dicarbonsäure, welche aus einem Benzolring mit zwei angefügten Carboxygruppen (-COOH) besteht. Der Benzolring besteht aus sechs Kohlenstoffatomen, welche jeweils ein Wasserstoffatom binden und ist in einem Sechsring-System angeordnet, in dem es drei Kohlenstoff-Doppelbindungen gibt. Dieser Grundkörper ist ein mesomeristabilisierter aromatischer Kohlenwasserstoff mit der Summenformel C_6H_6 . Die Benzoldicarbonsäure unterteilt drei Isomere, welche sich durch die Stellung der zwei Carboxygruppen unterscheiden, wobei der *ortho*-Phthalsäure (1,2-Benzoldicarbonsäure) mit der Summenformel $C_8H_6O_4$ die größte technische Bedeutung zukommt.

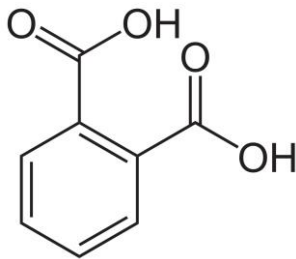


Abb. 1: Strukturformel *ortho*-Phthalsäure

Ein wichtiger Vertreter der Phthalsäureester ist das Di-2-ethylhexylphthalat. Bei der Herstellung wird durch Veresterung des Phthalsäureanhydrids mit 2-Ethylhexanol DEHP gewonnen.

Über zwei Reaktionsschritte entsteht zuerst ein Monoester, dann unter Wasserentzug der Diester DEHP (ECB 2008).

Das DEHP, auch als Bis-(2-ethylhexyl)-phthalat bezeichnet, mit der Summenformel $C_{24}H_{38}O_4$, ist als Reinsubstanz bei Raumtemperatur eine farblos ölige Flüssigkeit, mit einem hohen Siedepunkt von $385^{\circ}C$, einem niedrigen Schmelzpunkt von $-50^{\circ}C$ und einer geringen Wasserlöslichkeit.

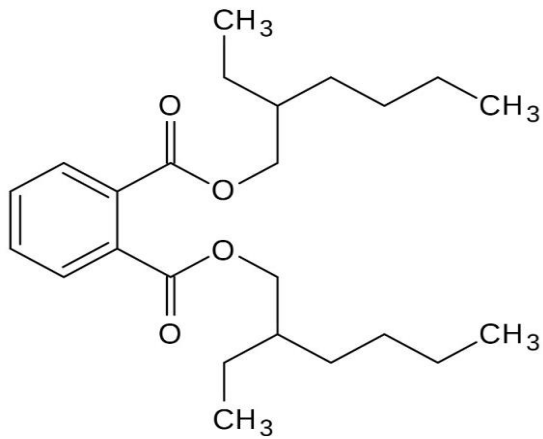


Abb. 2: Strukturformel Di-2-ethylhexylphthalat (DEHP)

Ein weiterer für diese Studie nennenswerter Vertreter ist das Di-isobutylphthalat. Es wird in einer zweistufigen Synthese aus dem Anhydrid der Phthalsäure und dem Alkohol Isobutanol hergestellt (Lorz et al. 2007, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry). Das DiBP mit der Summenformel $C_{16}H_{22}O_4$ ist ebenfalls eine farblose Flüssigkeit mit einem hohen Siedepunkt von 296°C und einem niedrigen Schmelzpunkt von -65°C . Es ist in Wasser kaum löslich, dafür in den meisten organischen Lösungsmitteln und Ölen.

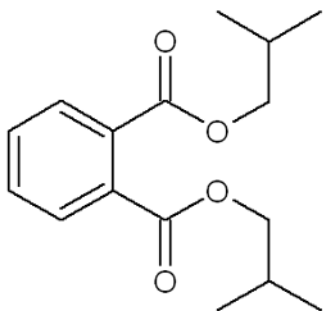


Abb. 3: Strukturformel Di-isobutylphthalat (DiBP)

Die Phthalate werden an Hand der Länge und der Verzweigung ihrer Alkyl-Seitenkette, eine Kette von Kohlenstoffatomen C1 bis C10, in kurzketige, sogenannte low molecular weight phthalates (LMV), und langkettige, sogenannte high molecular weight phthalates (HMV) eingeteilt (ECB 2008, UBA 2011).

Zu den HMV-Phthalaten gehören unter anderem DEHP, BBzP, DiNP und DiDP. Zu den LMV-Phthalaten zählen z.B. DEP, DnBP und DiBP.

Die Wasserlöslichkeit nimmt mit wachsender Kettenlänge ab, die Fettlöslichkeit steigt dagegen an.

In der anschließenden Tabelle 1 sind die wichtigsten Phthalate nach aufsteigender Länge der Alkyl-Seitenkette beziehungsweise deren Molekulargewicht aufgelistet. Die CAS-Nummer ist ein internationaler Bezeichnungsstandard für chemische Stoffe. Für jeden dieser Stoffe existiert in der CAS-Datenbank eine eindeutige CAS-Nummer.

Tab. 1: die wichtigsten Phthalate, geordnet nach aufsteigender Länge der Alkyl-Seitenkette beziehungsweise Molekulargewicht

Quelle: in Anlehnung an UBA (2011)

Phthalat			Kettenlänge (backbone, ohne Verzweigung)	Molekül gewicht (g/mol)	CAS-Nr.
DMP	Dimethylphthalat	LMW- Phthalate	1	194	131-11-3
DEP	Diethylphthalat		2	222	84-66-2
DiBP	Di-isobutylphthalat		3	278	84-69-5
DnBP	Di-n-butylphthalat		4	278	84-74-2
DPP	Dipentylphthalat		5	306	131-18-0 /84777-06-0
BBzP	Butylbenzylphthalat	HMW- Phthalate	4/6	312	85-68-7
DEHP	Di-2-ethylhexylphthalat		6	390	117-81-7
DiNP	Di-isononylphthalat		6-9	419	28553-12-0 / 68515-48-0
DnOP	Di-n-octylphthalat		8	390	117-84-0
DPHP	Di-2-propylheptylphthalat		7	447	53306-54-0
DiDP	Di-isodecylphthalat		7-9	447	26761-40-0 / 68515-49-1

1.1.2 Verwendung und Nutzen von Phthalaten in Industrie, Umwelt und Medizin

Phthalate werden vor allem als Weichmacher für Kunststoffe, wie das Polyvinylchlorid (PVC) eingesetzt. Durch ihre Zugabe verleiht es dem PVC elastische Eigenschaften, wodurch es als Weich-PVC eingesetzt werden kann. Ohne die Zugabe von Weichmachern wäre der Kunststoff hart und spröde.

Für Weich-PVC kommen langkettige Phthalate (C4 bis C10) als universelle Weichmacher zum Einsatz, während Phthalate mit kurzen Alkyl-Seitenketten (C1, C2 und C4) hauptsächlich außerhalb des Kunststoffsektors als Lösemittel in unterschiedlichen Bereichen Anwendung finden (ECB 2008, UBA 2011).

Der weltweite Verbrauch von Weichmachern lag 2015 bei ca. 8,4 Millionen Tonnen, davon 1,3 Millionen Tonnen allein in Europa (ECPI 2015).

Mehr als 90 % gehen in die Produktion von Weich-PVC und finden so z.B. in Fußbodenbelägen, Tapeten, Isolationskabeln, Folien, Sport- und Freizeitartikeln Verwendung.

500.000 Tonnen pro Jahr werden bei der Verpackung unter anderem von Lebensmitteln verbraucht (ECPI 2015).

Ebenso fanden und finden sie Einsatz bei der Herstellung von Babyartikeln, wie Milchtrinkflaschen, in Spielzeug und Kinderartikeln jeglicher Art, wie Puppen, Plastikfiguren, Planschbecken, Gummistiefeln und Matschhosen bis hin zu den Griffen und Satteln von Fahrrädern.

Im medizinischen Bereich findet man Weichmacher in Infusionsbeuteln, Blutbeuteln, Dialyse- und Urinbeuteln, in PVC-Schlauchsystemen für verschiedenste Einsatzgebiete, in Kontaktlinsen und Handschuhen. Auch in Arzneimitteln kommen sie als Hilfsmittel bei magenresistenter Verkapselung von Medikamenten zum Einsatz und sorgen dafür, dass die Inhaltsstoffe erst nach der Passage des Magens im Dünndarm und Kolon freigesetzt werden (IPASUM 2011).

Phthalate kommen aber noch in vielen anderen Bereichen zum Einsatz.

So dienen sie in der Kosmetikbranche als Trägersubstanz für Duftstoffe in Deodorants und Parfums, als Lösemittel in Cremes und anderen Körperpflegeprodukten, als Komponenten in Nagellacken und Haarsprays oder werden in der Industrie als Lösemittel und Schmierstoffe, als Formulierungsmittel in

der Pestizidanwendung oder als Additive in der Textilverarbeitung verwendet (IPASUM 2011).

In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten Phthalate und ihre Anwendungsbereiche aufgelistet.

Tab. 2: die wichtigsten Phthalate und ihre Anwendung

Quelle: in Anlehnung an IPASUM (2011)

Phthalat	Anwendungen
DMP	Körperpflegemittel, Parfums, Deodorants, Pharmazeutische Produkte
DEP	Körperpflegemittel, Parfums, Deodorants, Pharmazeutische Produkte
BBzP	PVC (z.B. Transformatoren, Bodenbeläge, Rohre und Kabel, Teppichböden, Wandbeläge), Dichtmassen, (Lebensmittel)-Verpackungen, Kunstleder, Lebensmitteltransportbänder
DBP	Pharmazeutische Produkte (time-release Medikamente, magensaft-resistente Verkapselungen), PVC, Zellulose-Kunststoffe, Dispersionen, Lacke/Farben (auch Nagellacke), Klebstoffe (v.a. Polyvinyl-Acetate), Schaumverhüter und Benetzungsmittel in der Textilindustrie, Körperpflegemittel, Parfums, Deodorants, (Lebensmittel)-Verpackungen
DiBP	Kosmetika, Nagellacke, PVC, Zellulose-Kunststoffe, Dispersionen, Bodenbeläge, Tapeten und Wandbeläge, Textilindustrie, Schmierstoffe, Lacke/Farben, Kraftstoffstabilisator, Sprengstoff, Druckfarben für Verpackungen
DEHP	PVC (z.B. Bodenbeläge, Rohre und Kabel, Teppichböden, Wandbeläge, Schuhsohlen, Vinyl-Handschuhe, KFZ-Bauteile), Dispersionen, Lacke/Farben, Emulgatoren, Verpackungen
DnOP	PVC-Produkte (wie DEHP)
DiNP	PVC (z.B. Bodenbeläge, Rohre und Kabel, Teppichböden, Wandbeläge, Schuhsohlen, KFZ-Bauteile), Dispersionen, Lacke/Farben, Emulgatoren, (Lebensmittel)Verpackungen
DiDP	PVC (z.B. Bodenbeläge, Rohre und Kabel, Teppichböden, Wandbeläge), Dispersionen, Lacke/Farben, Emulgatoren, (Lebensmittel)Verpackungen

Einsatz von Weichmachern in Europa

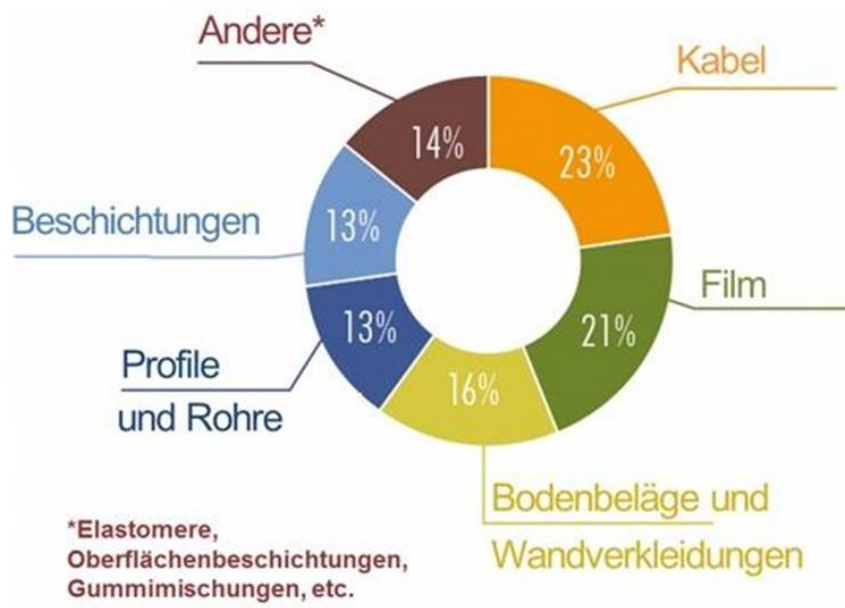


Abb. 4: Einsatz von PVC

Quelle: ECPI 2015

In der Abbildung 4 werden die Einsatzgebiete der Weichmacher veranschaulicht dargestellt.

Das Spektrum der Phthalate hat sich in den letzten Jahren verändert. So besteht für das bislang meist verwendete DEHP seit Oktober 2008 in der EU Informationspflicht für Verpackungen, und es ist in Babyartikeln und Kinderspielzeug verboten. In der EU-Verordnung von 2011 wird es als reproduktionstoxisch klassifiziert und ist seit Januar 2015 durch die Chemikalienverordnung REACH verboten. Vor diesem Hintergrund ersetzt die Industrie zunehmend DEHP durch die toxikologisch weniger bedenklichen Phthalate Di-isononylphthalat (DiNP) und Di-isodecylphthalat (DiDP) (BfR 2013).

Ebenso wurde das DiBP durch die Europäische Chemikalienagentur ECHA 2010 als Reprotox 1B eingestuft und als besonders besorgniserregende Substanz eingestuft. Darunter versteht man einen chemischen Stoff, der sehr wahrscheinlich auf den Menschen reproduktionstoxisch wirkt, welches durch geeignete Langzeit-Tierversuche angenommen werden kann. Bei einer Einteilung in 1 A wäre das reproduktionstoxische Potential anhand von Humandaten nachgewiesen. Seit Februar 2015 ist die Verwendung von DiBP nicht mehr erlaubt.



Abb. 5: Verbrauch an Weichmachern

Quelle: ECPI 2015

Durch diesen Regulierungsdruck in der EU zeigt sich in der Abbildung 5, dass der Verbrauch von DEHP in der EU auf aktuell nur noch 10 % zurückgegangen ist. Deutlich geringer als der globale Einsatz mit 37 %. Zunehmend treten die Phthalate DiNP, DiDP und DPHP an die Stelle von DEHP.

Weltweit ist DEHP mit fast 40 % des Verbrauchs der meist verwendete Weichmacher. Die Herstellung und Verwendung von DEHP ist in China, Indien und anderen Teilen Asiens sowie im Nahen Osten, Afrika und Lateinamerika noch immer weit verbreitet und kann in Artikeln, die nach Europa importiert werden, enthalten sein (ECPI 2015).

Europäische Marktentwicklung

EU28 plus Osteuropa

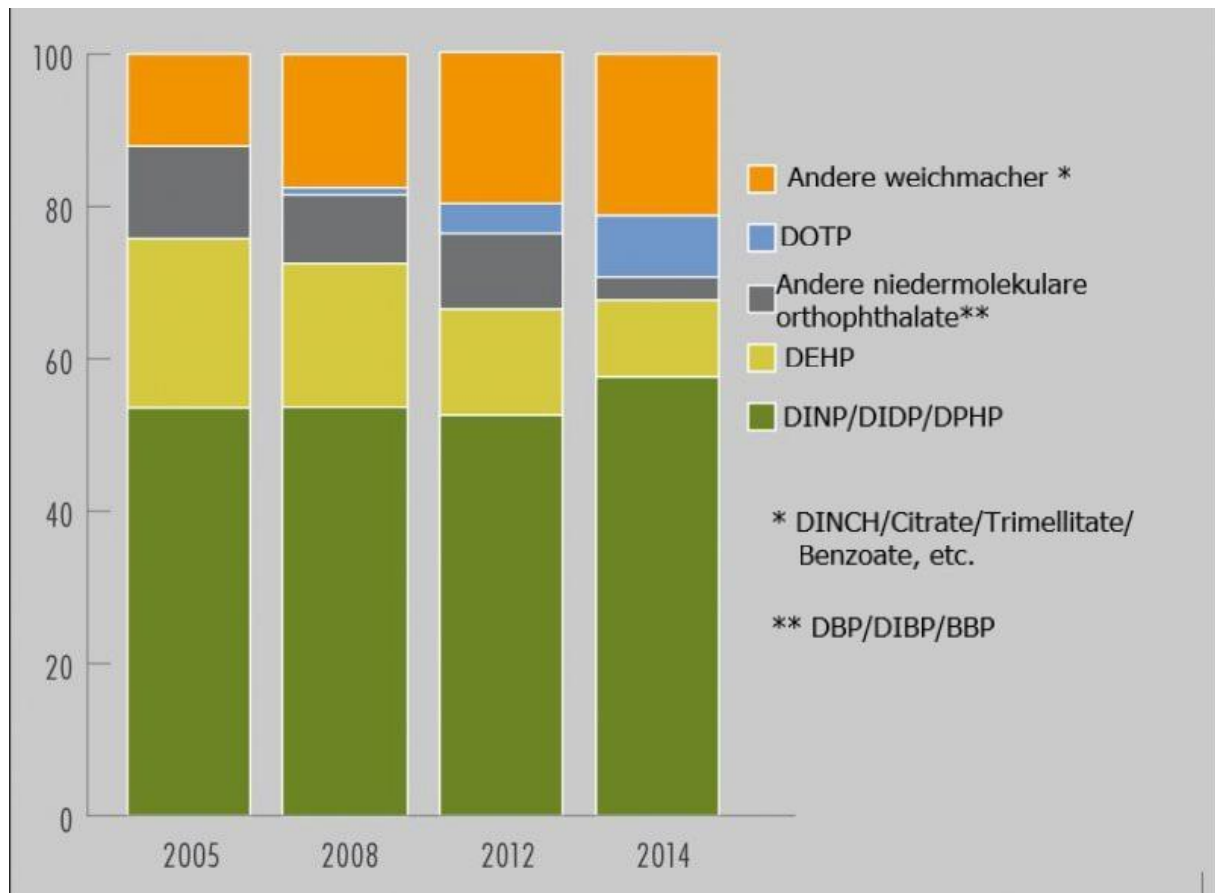


Abb. 6: Europäische Marktentwicklung für den Phthalat-Verbrauch von 2005 bis 2014 (DOTP: Dioctylterephthalat)

Quelle: ECPI 2015

In der Abbildung 6 ist ebenfalls zu beobachten, dass der Marktanteil an DiNP, DiDP und DPHP, sowie dem stellungsisomeren Terephthalat DOTP und den Azalaten und Benzoaten, welche für andere Weichmacher stehen, zunimmt, und das reproduktionstoxisch klassifizierte DEHP zunehmend vom Markt verdrängt wird (ECPI 2015).

1.1.3 Metabolismus

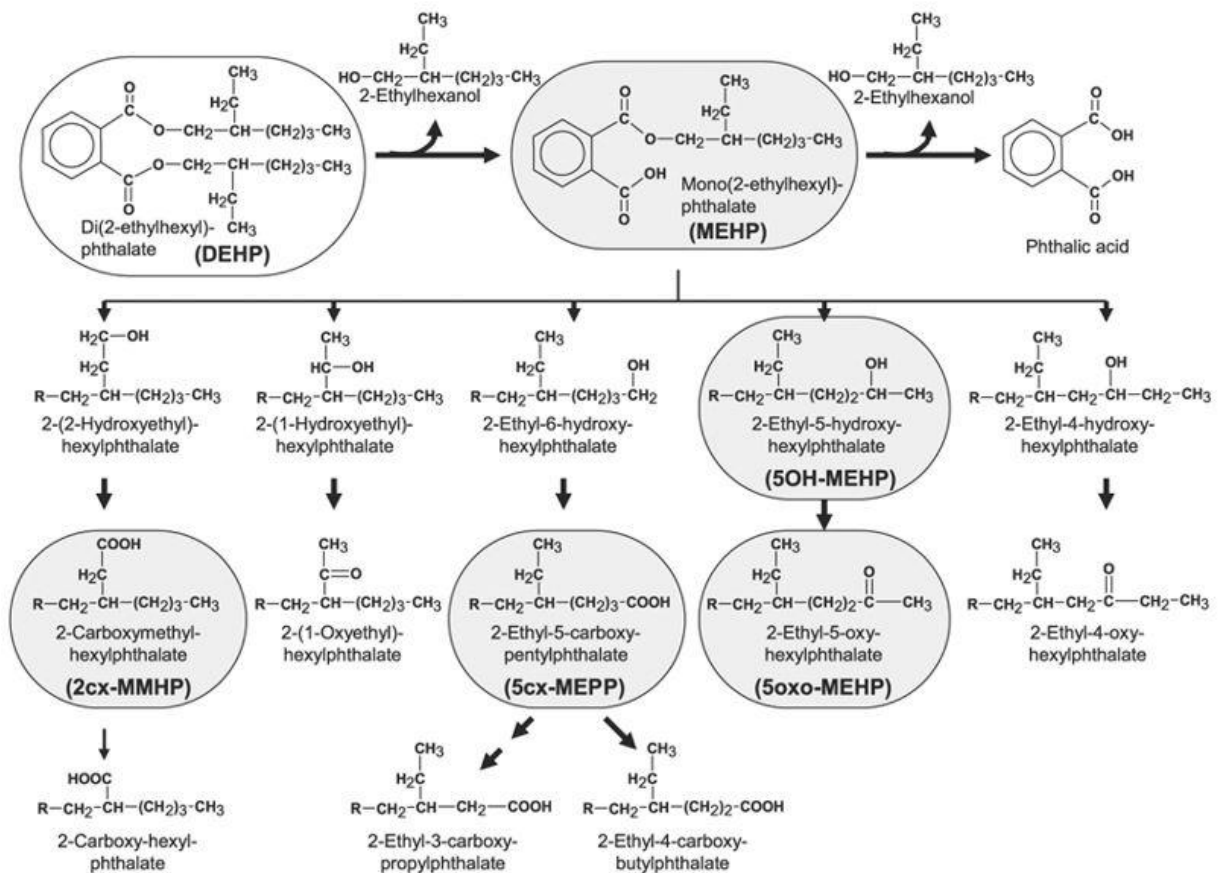


Abb. 7: Metabolismus anhand DEHP

Quelle: Koch et al. 2005

In einem ersten Schritt werden die Phthalat-Diester in ihre Monoester unter hydrolytische Abspaltung eines Primäralkohols umgesetzt. Das Di-(2-ethylhexyl)-phthalat wird dabei unter Abspaltung von 2-Ethylhexanol zu Mono-(2-ethylhexyl)-phthalat (MEHP). Dies kann an verschiedenen Stellen in unserem Körper erfolgen, hauptsächlich befinden sich die hierfür erforderlichen Enzyme vor allem in der Dünndarmschleimhaut, in der Leber und in der Lunge (Fromme & Hartmann 2016). In einem zweiten Schritt wird die Alkyl-Seitenkette des Monoesters mit funktionellen Gruppen modifiziert, beziehungsweise kann durch eine β -Oxidation verkürzt werden (UBA 2011). Dem MEHP wird an fünfter Stelle eine Hydroxylgruppe angehängt, dadurch entsteht das 5OH-MEHP. Andere funktionelle Gruppen können eine Keto- oder Carboxy-Gruppe sein. In einem weiteren Schritt entsteht aus 5OH-MEHP durch

β -Oxidation 5oxo-MEHP. Dieser zweite Schritt ist eine Phase-I-Oxidation, findet in der Leber statt und macht die Metaboliten hydrophiler.

In einem dritten Schritt werden der Monoester sowie die oxidativen Sekundärmetabolite ebenfalls in der Leber mit Glukuronsäure konjugiert (UBA 2011).

Die Alkyl-Seitenkette eines Phthalat-Monoesters wird umso stärker modifiziert, je länger die Alkyl-Seitenkette ist. Die so oxidativ modifizierten Metabolite sind besser wasserlöslich als die einfachen Monoester, die je länger deren Alkyl-Seitenkette ist umso schlechter wasserlöslich werden. Dadurch werden die modifizierten Metabolite besser über den Urin ausgeschieden (UBA 2011).

In der Abbildung 7 gut zu erkennen sind die Hauptmetabolite des DEHP, der primär gebildete Monoester MEHP und die wesentlichen Sekundärmetabolite 5OH-MEHP und 5oxo-MEHP.

Deshalb werden die Phthalate (wie DEP, DiBP oder DnBP) zu relativ hohen Anteilen als ihre einfachen Monoester über den Urin ausgeschieden, während bei immer länger werdender Alkyl-Seitenkette (DEHP) die oxidativ modifizierten Metabolite in den Vordergrund treten, bis hin zum DiNP, wo der einfache Monoester im Urin nahezu gar nicht mehr in relevanten Mengen ausgeschieden wird (UBA 2011).

1.1.4 Wirkung und gesundheitliche Risiken

Die Wirkungen der Phthalate und ihre gesundheitlichen Risiken wurden in zahlreichen Tierexperimenten mit unterschiedlichen Spezies in Kurz- und Langzeitstudien umfassend untersucht. Diese fast unüberschaubare Vielzahl wurde unter anderem in Übersichtsarbeiten von Lyche et al. 2009, Gentry et al. 2011, Miodovnik et al. 2014, Fromme & Hartmann 2016 oder durch behördliche Institutionen wie das Europäische Chemikalienbüro (ECB), die Europäische Chemikalienagentur (ECHA) oder die U.S. Consumer Product Safety Commission (US-CPSC) zusammengestellt.

Als wesentliche Zielorgane zeigen Phthalsäureester im Tierexperiment im Rahmen von Fütterungsversuchen Veränderungen insbesondere an der Leber und Niere sowie ein vermindertes Körpergewicht (Fromme & Hartmann 2016).

So wurden ein erhöhtes Lebergewicht, hypertrophische und hyperplastische Veränderungen, eine vermehrte Vakuolenbildung in der Leber, Nekrosen bis hin zur Entstehung von Tumoren beobachtet.

In der Schilddrüse wurden für DEHP in verschiedenen Studien strukturelle sowie funktionelle Veränderungen berichtet.

Der bedeutsamste Endpunkt ist jedoch, dass einige Phthalate reproduktionstoxisch wirken. So konnten nach oraler Zufuhr mit DEHP, DnBP und BzBP bei Ratten und Mäusen eine verminderte männliche Fertilität, Veränderung der Morphologie, Beweglichkeit und Anzahl der Spermien der männlichen Nachkommen und Hodenatrophien nachgewiesen werden.

Mylchreest et al. (1998) und Foster (2005/2006) konnten eine gestörte Entwicklung der fetalen Leydig-Zellen an männlichen Ratten und somit eine verringerte Testosteronproduktion zeigen.

Die Leydig-Zellen sind die wichtigsten interstitiellen Zellen des Hodens und in der fetalen Periode verantwortlich für die Produktion von Testosteron und dem Peptidhormone INSL-3 (Insulin-Like-3), die notwendig für die Maskulinisierung der internen und äußeren Genitalien und die Bewegung des Hodens in den Hodensack sind (Scott et al. 2009, Dean & Sharpe 2013).

Ein zweiter Angriffspunkt sind die Sertoli-Zellen, sie bilden das Epithel der Samenkanälchen im Hoden und dienen unter anderem mit ihrem Zytoskelett als Informationsvermittler. Es wird davon ausgegangen, dass durch biochemische und morphologische Veränderungen ihre Integrität mit dem Keimepithel und damit dessen Entwicklung gestört wird (Fromme & Hartmann 2016).

Die verschiedenen Wirkungen bei männlichen Ratten auf das sich entwickelnde männliche Urogenitalsystem mit reduzierter Ano-Genitaler-Distanz (AGD), Hodenhochstand (Kryptorchismus), Fehlbildungen des Geschlechtstraktes (Hypospadie) und Hodenatrophie werden unter dem Begriff „Phthalat-Syndrom“ zusammengefasst. Diese Fehlbildungen basieren wahrscheinlich auf der gestörten Funktion des INSL-3 (Forster 2006).

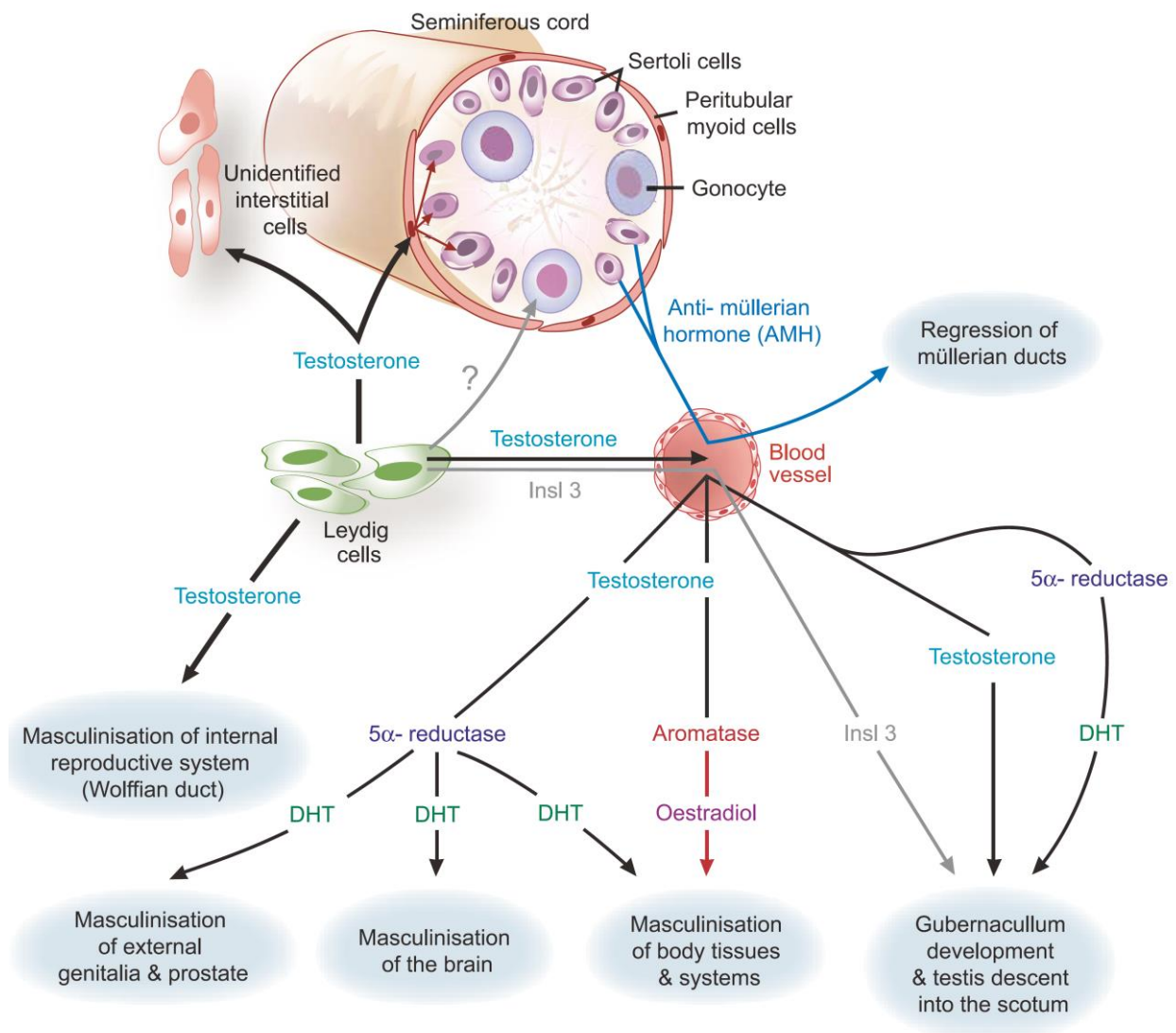


Abb. 8: Signalweg des Hormons Testosteron und dessen Wirkprozesse

Das Diagramm veranschaulicht die Standorte der Produktion und die Wege zu ihren Zielgeweben der drei Hormone Testosteron, INSL-3 und Anti-Müller-Hormon (AMH), welche für den Maskulinisierungsprozess verantwortlich sind.

Quelle: Sharpe (2006)

Ähnliche embryotoxische und teratogene Wirkungen stellten Saillenfait et al. 2006 in ihrer Studie für DiBP fest, in dem sich nach oraler Verabreichung von hohen Dosen bei schwangeren Ratten eine gestörte Entwicklung des männlichen Reproduktionstraktes der Feten sowie viszerale und skelettale Fehlbildungen zeigten.

Da das in Nagetieren provozierbare „Phthalat-Syndrom“ viele Ähnlichkeiten mit dem bei Menschen beschriebenen „Testikulären Dysgenese-Syndrom“ aufweist (schlechte Samenqualität, Unfruchtbarkeit, Kryptorchismus, Hypospadie, Hodenkrebs und anderes), hat in den letzten Jahren die Besorgnis zugenommen, dass die Phthalate für bestimmte reproduktions- und entwicklungstoxische Wirkungen auch in der Humanpopulation verantwortlich sein könnten (Sharpe & Irvine 2004, UBA 2011).

Durch zahlreiche Tierexperimente können einige Vertreter der Phthalate als hormonaktive Substanzen, sogenannte endokrine Disruptoren, eingestuft und eine antiandrogene Wirkung beobachtet werden. Dazu gehören das schon oft erwähnte DEHP, sowie das DnBP, DiBP und BBzP welche alle von der Europäischen Chemikalienagentur ECHA als reproduktionstoxisch eingestuft wurden (BfR 2013).

Da Phthalate mit den Produkten, denen sie zugesetzt werden, keine feste chemische Verbindung eingehen, können sie mit der Zeit aus den Produkten herausgelöst werden oder im Kontakt mit anderen Materialien durch ihre lipophilen Eigenschaften in diese übergehen.

Die Hauptaufnahmequelle bei Jugendlichen und Erwachsenen sind Lebensmittel. So können alle Grundnahrungsmittel wie Fleisch, Fette, Getreide, Obst und Gemüse mit den Chemikalien durch die Verpackung oder über die Herstellung und Verarbeitung belastet sein. Vor allem aber ölige und fettige Lebensmittel oder Fertigprodukte, welche über die Verpackung die Phthalate aufnehmen, sind deutlich höher belastet. Seit 2015 wird das hierfür verwendete DEHP durch DiDP und DiNP ersetzt (BfR 2013).

Kinder, insbesondere Kleinkinder nehmen die Weichmacher zusätzlich über den Hausstaub und über die Dinge, die sie in den Mund stecken, auf.

Beim Menschen liegen bisher nur sehr begrenzt Beobachtungen zu chronischen Wirkungen durch Phthalatexposition vor (Hauser & Calafat 2005). Ein statistisch bedeutsamer Zusammenhang ließ sich erstmals in einer epidemiologischen Untersuchung an 168 Männern zwischen Spermiengehalt, -motilität und

-morphologie und den Gehalten an Phthalatmetaboliten im Urin beobachten (Duty et al. 2003). Erste Hinweise eines Zusammenhangs zwischen der Phthalatexposition und einer verkürzten Schwangerschaftsdauer, der Ausprägung einer Endometriose

und der frühzeitigen Brustentwicklung bei jungen Frauen sowie der Zunahme an frühkindlichen Ekzemen gibt es aus anderen epidemiologischen Studien (Latini et al. 2003, Corbellis et al. 2003, Colon et al. 2000, Just et al. 2012). Ein weiterer Zusammenhang besteht möglicherweise bei der Zunahme an Asthma und Allergien bei Kindern durch die Exposition von Phthalaten aus dem häuslichen Umfeld (Jaakkola und Knight 2008).

1.1.5 Richtwerte und andere Wertsetzungen

Zur gesundheitlichen Bewertung von Stoffkonzentrationen im menschlichen Körper wurden für Phthalate sogenannte Human-Biomonitoring (HBM)-Werte aufgestellt. Dabei steht die Konzentration eines Phthalates beziehungsweise seines Metaboliten in dem Körpermedium Urin in Zusammenhang mit dem Auftreten adverser Wirkungen (UBA 2016).

Es wird in zwei Kategorien unterteilt. Zum einen der HBM-I-Wert, dessen Konzentration in menschlichen Körperflüssigkeiten als unbedenklich einzustufen ist. Er dient dabei als Kontrollwert. Und zum anderen der HBM-II-Wert, bei dessen Überschreitung eine als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist, so dass akuter Behandlungsbedarf zur Reduktion der Belastung besteht und z.B. eine umweltmedizinische Beratung zu veranlassen ist. Der HBM-II-Wert ist somit als Interventions- und Maßnahmenwert anzusehen (UBA 2016).

Liegt der Messwert zwischen dem HBM-I- und HBM-II-Wert, kann eine gesundheitliche Beeinträchtigung nicht sicher ausgeschlossen werden und es sollte eine Kontrolle der Messwerte veranlasst werden und nach spezifischen Belastungsquellen gesucht werden.

Diese HBM-Werte liegen in der Regel deutlich über dem 95%-Bereich der Normalverteilung einer nicht erkrankten Bevölkerung (Nowak 2010).

Sie werden auf der Grundlage von toxikologischen und epidemiologischen Studien abgeleitet (UBA 2016).

In der Tabelle 3 werden aktuelle Wertsetzungen für einige Phthalate aufgeführt.

Tab. 3: Richtwerte des Human-Biomonitoring für Phthalate

Quelle: Fromme & Hartmann (2016)

Substanz	Wert (im Urin)	Hintergrund	Referenz
DEP	18000 µg/l	BE, als MEP	Aylward et al. 2009a
DnBP	200-2700 µg/l	BE, als MnBP	Aylward et al. 2009a
DEHP	500 µg/l (Kinder 6-13 Jahre) 300 µg/l (Frauen im gebärfähigen Alter) 750 µg/l (übrige Allgemeinbevölkerung)	HBM-I-Wert (bezogen auf Morgenurin; Ableitung für die Summe der DEHP-Metaboliten 5oxo- und 5OH-MEHP)	K-HBM 2007
	260-1900 µg/l	BE (als Summe von drei sekundären Metaboliten)	Aylward et al. 2009b
BzBP	3800-31000 µg/l	BE, als MBzP	Aylward et al. 2009a
DiNP	1500-3600 µg/l	BE, (als Summe von drei sekundären Metaboliten)	Hays et al. 2011

BE: Biomonitoring Equivalents = Screening-Werte für Biomonitoring-Daten

Außerdem ist eine Bewertung mittels der tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI, Tolerable Daily Intake) möglich, welches die Schätzung einer Menge eines Stoffes ist, die über die gesamte Lebenszeit pro Tag aufgenommen werden kann, ohne relevante Auswirkungen auf die Gesundheit des Verbrauchers zu haben. Ob ein gesundheitliches Risiko aufgrund der Aufnahme einer Substanz mit einem bestimmten Gefährdungspotenzial vorliegt, ergibt sich durch die aufgenommene Menge (Exposition). Solange die täglich aufgenommene Menge die tolerierbare Menge nicht überschreitet, ist ein gesundheitliches Risiko praktisch ausgeschlossen (BfR 2016).

Zur Bestimmung des TDI-Wertes wird aus Tierversuchen oder epidemiologischen Daten ein „No Observed Adverse Effect Level“ (NOAEL) ermittelt. Dieser Wert wird durch einen Sicherheitsfaktor dividiert, der die unterschiedlichen Empfindlichkeiten zwischen Mensch und Tier und zwischen den Individuen der menschlichen Bevölkerung berücksichtigen soll (BfR 2016).

Tab. 4: Tolerierbare tägliche Aufnahme (TDI) in Europa

Quelle: Fromme & Hartmann (2016)

Substanz	TDI µg/kg g/d	UF	Basis mg/kg/d	Zielorgan	Spezies	Referenz
DEP	5000	300	1600 (NOAEL)	Effekte auf die Entwicklung	Maus	WHO 2003
DnBP	10	200	2 (LOAEL)	Verlust an Keimzellentwicklung	Ratte	EFSA 2005a
BzBP	500	100	50 (NOAEL)	Erniedrigte AGD	Ratte	EFSA 2005b
DEHP	50	100	4,8 (NOAEL)	Testikuläre Toxizität, Entwicklungstoxizität	Ratte	EFSA 2005c
DiNP	150	100	15 (NOAEL)	Spongiosis Hepatitis und Niereneffekte	Ratte	EFSA 2005d
DiDP	150	100	15 (NOAEL)	Histologische veränderte Leberzellen	Hunde	EFSA 2005e
DPHP*	100	100	10 (BMDL ₁₀)	Schilddrüsenhypertrophie und -hyperplasie	Ratte	Bhat et al. 2014

TDI: Tolerable Daily Intake (Tolerierbare tägliche Aufnahmemenge); UF:

Unsicherheitsfaktor; NOAEL: No Observed Adverse Effect Level ; LOAEL: Lowest Observed Adverse Effect Level; BMDL₁₀: Benchmark Dose Lower Confidence Limit 10%; AGD: Anogenitale Distanz; WHO: World Health Organization; EFSA: European Food Safety Authority

* RfD (Reference Dose)

Für den TDI des DiBP werden unterschiedliche Angaben gemacht. Das dänische Umweltbundesamt legte ihn bei 1250 µg/kg Körpergewicht fest, das deutsche bei 10 µg/kg Körpergewicht. Da es in seinen Eigenschaften sehr dem DnBP ähnelt, welches auch einen TDI von 10 µg/kg Körpergewicht besitzt, wird sich momentan an diesem Wert orientiert.

1.2 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Basierend auf dem vorangegangenen Länderuntersuchungsprogramm III (LUPE III) von Fromme et al. (2012), in dem in 63 Kindertagesstätten in Bayern, Berlin und Nordrhein-Westfalen ein umfassendes Expositionsmonitoring und Humanbiomonitoring mit insgesamt 668 Kindern durchgeführt wurde, konnte in dieser aktuellen Studie die Belastung durch Phthalate innerhalb der Familie untersucht werden.

Dabei wurde beobachtet, ob alle Teilnehmer innerhalb einer Familie eine ähnliche Exposition aufweisen, oder ob die Kinder stärker belastet sind und ob es Hinweise auf unterschiedliche Expositionssituationen gibt.

Eine weitere Fragestellung war, ob durch die Einschränkungen und Verbote, wie von den Phthalaten DEHP und DiBP, eine Abnahme im Humanbiomonitoring sichtbar wird.

2 Methoden

2.1 Studienkonzept

Das Ziel der Studie war es, Kitakinder und ihre Familienmitglieder auf die Ausscheidung von Phthalatmetaboliten zu untersuchen. Zu diesem Zweck wurde im Rahmen einer kontrollierten und vergleichenden Querschnittsstudie im Zeitraum vom 23.03.15 bis 16.07.15 der Urin von insgesamt 244 Probanden konsekutiv analysiert. Als Einschlusskriterium galt das Alter der Kitakinder von 3 bis 6 Jahren. Ausgeschlossen wurden Probanden mit fehlender Einverständniserklärung oder nicht ausgefülltem Fragebogen.

Während der Studie wurden die Eltern über den Studieninhalt und Ablauf informiert. Dies erfolgte in Einzelgesprächen oder in durch die Kita-Leitung organisierten Informationstreffen. Danach wurde ein Termin vereinbart, an dem die Eltern am Morgen den Urin und den Fragebogen in der jeweiligen Kindertagesstätte abgeben konnten.

Anschließend wurden die Urinproben ins Labor des Bayerischen Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit gebracht und analysiert.

Die Ethikkommission der Bayerischen Landesärztekammer bestätigte die ethische Unbedenklichkeit (Antrag vom 15.06.2011, Ethik-Kommission-Nr. 11053). Der Datenschutzbeauftragte stimmte der Studie in der durchgeführten Form zu.

2.2 Rekrutierung der Kindergärten

Die Kindertagesstätten sollten sich im Raum München und Umgebung befinden, dabei wurden zum Teil Kitas angesprochen, die an einer ähnlichen Studie schon einmal teilgenommen hatten. Weitere wurden im Internet recherchiert.

Die Kitas befinden sich im östlichen Raum München, Poing, Erding und Isen. Ihre Lage wird aus der folgenden Abbildung ersichtlich.

Darunter befindet sich auch eine Natur-Kindertagesstätte, in dem sich die Kinder die meiste Zeit im Freien aufhalten.

Die Auswahl der Kindertagesstätten erfolgte zufällig. Hauptsächlich wurde die Leitung der jeweiligen Kita direkt angesprochen oder über den zuständigen kommunalen Träger Kontakt aufgenommen. In persönlichen Gesprächen wurde das Anliegen der Studie genau erläutert und um Mitwirkung gebeten.

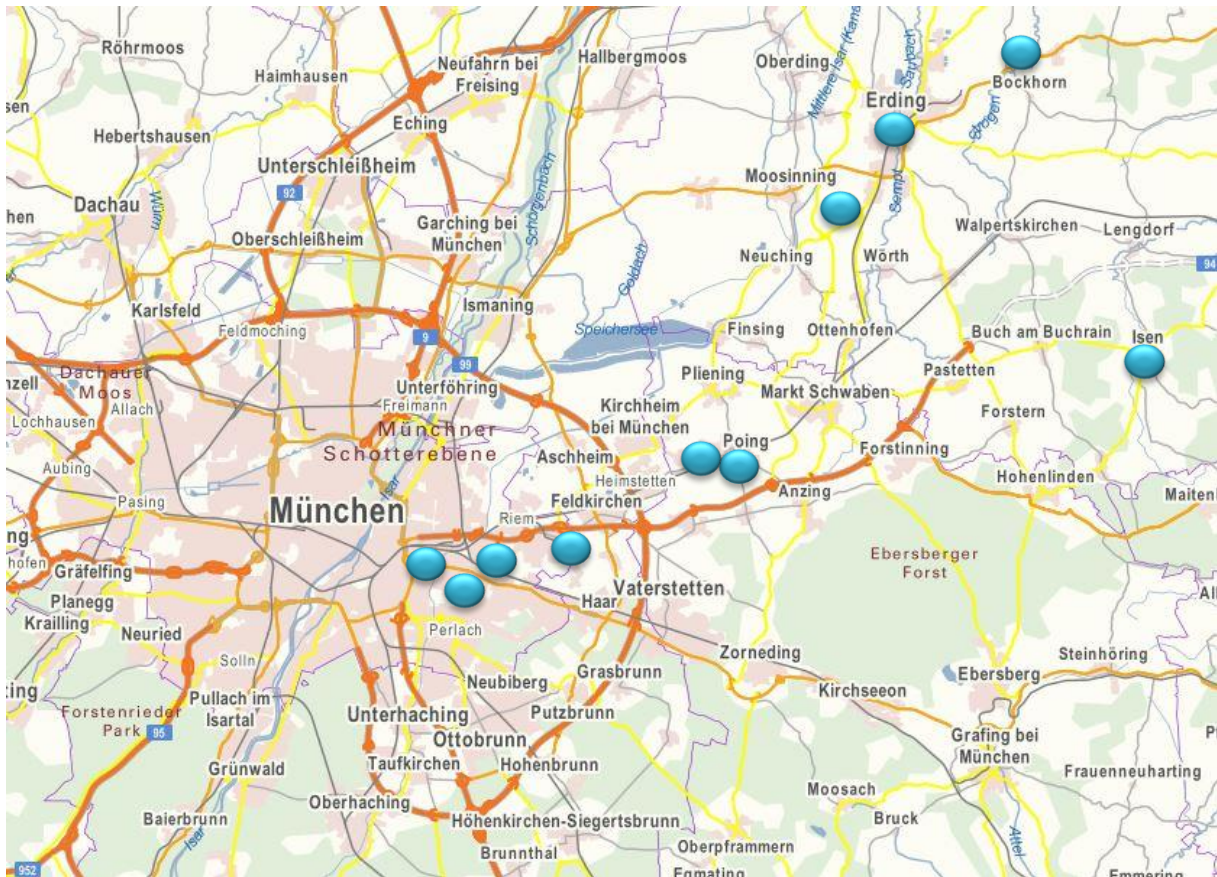


Abb. 9: Verteilung der Kitas, in denen Kinder für die vorliegende Studie rekrutiert wurden

2.3 Teilnehmer

In dieser Studie wurde die komplette Familie mit einbezogen, dass heißt auf jeden Fall das Kitakind, ein oder beide Elternteile und gegebenenfalls ein oder mehrere Geschwisterkinder.

2.4 Fragebogen

In dem Fragebogen für das Kitakind wurden Angaben zu ihm und dessen häuslichen Umfeld erfragt. Der Fragebogen sollte möglichst am Vorabend des vereinbarten Sammeltermins ausgefüllt werden.

Dabei sollten neben Alter, Geschlecht, Gewicht und Größe über mögliche Medikamenteneinnahme in den letzten drei Tagen Angaben gemacht werden, sowie zur Ernährung des Kindes und der Verpackung der Lebensmittel. Außerdem wurden Daten über die Art der Bodenbeläge im Wohnzimmer und Kinderzimmer sowie dessen Wand- und Deckenflächen erfragt, wie oft das Kind mit Kunststoffspielzeug in Kontakt kommt, und über die Häufigkeit der Verwendung von Körperpflegemittel, Reinigungsmittel und die Benutzung von Elektrogeräten im Haushalt. In einem gesonderten Fragebogen für die Eltern und Geschwister sollten ebenfalls Angaben zur jeweiligen Person erfolgen. Der Fragebogen ist in der Anlage aufgeführt.

2.5 Untersuchungsparameter

Bei diesem Humanbiomonitoring wurden folgende Phthalatmetabolite im Urin gemessen:

Tab. 5: Untersuchungsparameter

Ausgangssubstanz	Kurzname	Metabolit	Kurzname
Diethylphthalat	DEP	Mono-ethylphthalat	MEP
Di-n-butylphthalat	DnBP	Mono-n-butylphthalat	MnBP
Di-isobutylphthalat	DiBP	Mono-isobutylphthalat	MiBP
Di-n-pentylphthalat	DnPP	Mono-(4-hydroxypentyl)phthalat	MHPP
Di-isopentylphthalat	DiPP	Mono-isopentylphthalat	MiPP
Butylbenzylphthalat	BBzP	Mono-benzylphthalat	MBzP
Di-2-ethylhexylphthalat	DEHP	Mono-(2-ethyl-5-oxohexyl)phthalat	5oxo-MEHP
		Mono-(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phthalat	5OH-MEHP
Di-n-octylphthalat	DnOP	Mono-n-octylphthalat	MnOP
Di-isononylphthalat	DiNP	Mono-4-methyl-7-oxo-octylphthalat	7oxo-MiNP
Di-isodecylphthalat	DiDP	6OH-Mono-propylheptylphthalat	OH-MiDP

2.6 Probenahme

Die Eltern wurden gebeten am vereinbarten Termin morgens den Urin in die vorgesehenen Urinbecher vom Kitakind, von sich selbst und gegebenenfalls von Geschwisterkindern zu sammeln. Dabei sollte möglichst der Morgenurin verwendet werden, den sie anschließend gleich mit in die Kita brachten. Die Proben wurden in der Kita in einer Kühlbox gesammelt und anschließend ins Labor gebracht, wo sie bis zur Analytik tiefgefroren aufbewahrt wurden.

2.7 Messmethode

Bei der Methode handelt es sich um ein LC-MS/MS-Verfahren mit Säulenschaltung. Die Methode wurde veröffentlicht in Fromme et al. (2013).

Hier eine kurze Beschreibung der vorgenannten Messmethode.

In einem ersten Schritt wurden die Urinproben zur Spaltung der Phase II-Metaboliten mit einem Enzym Mix zur Spaltung von Glukuroniden und Sulfaten inkubiert. Dazu wurde nach Vortexen der Urinproben Aliquote von jeweils 1 ml in Reaktionsgefäße überführt und 200 µl Amoniumacetatpuffer, 50 µl Standardlösung und mindestens 5 µl β -Glucuronidase hinzu pipettiert. Die Proben wurden 1,5 Stunden bei 37°C im Trockenschrank hydrolysiert und nach Abkühlen 15 min bei 3500 g zentrifugiert. Anschließend wurden 600 µl der hydrolysierten Proben in das LC-MS/MS-System injiziert und direkt mittels online-Verfahren analysiert.

Für alle Metaboliten liegen stabile, isopenmarkierte, interne Standards vor, die der Probe vor der Enzymreaktion zugesetzt werden. Alle Proben werden doppelt aufgearbeitet und der Mittelwert aus beiden Messwerten stellt die Urinkonzentration dar. Bei jeder Analysenserie werden eine QS-Standardprobe und eine externe Eichreihe mitgeführt. Liegt die „Accuracy“ außerhalb eines Bereiches von 80 bis 120 % werden die Daten nochmals überprüft und die Messung gegebenenfalls wiederholt (siehe auch Fromme et al. 2012).

Die Bestimmungsgrenze lag zwischen 0,5 µg/l für oxo-MEHP und 2,5 µg/l für das MEP. Für die Metabolite MiPP, MnOP und MHPP, welche bei keinem Teilnehmer nachgewiesen werden konnten, lag die Bestimmungsgrenze bei 1 µg/l, 2,5 und 2 µg/l.

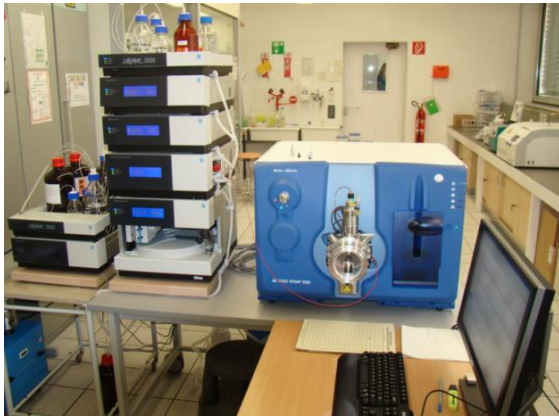


Abb. 10: Labor mit eingesetztem Messgerät

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Daten der Teilnehmer

An der Studie haben 78 Familien teilgenommen. Darunter befinden sich 81 Kitakinder, 30 Geschwisterkinder und 133 Erwachsene. In 3 Familien waren 2 Kinder zum Studienzeitpunkt in einer Kindertagesstätte.

Somit konnten insgesamt 244 Proben für diese Studie gesammelt werden.

Es wurden 78 ausgefüllte Fragebögen abgegeben, welche in die Auswertung mit einfließen konnten.

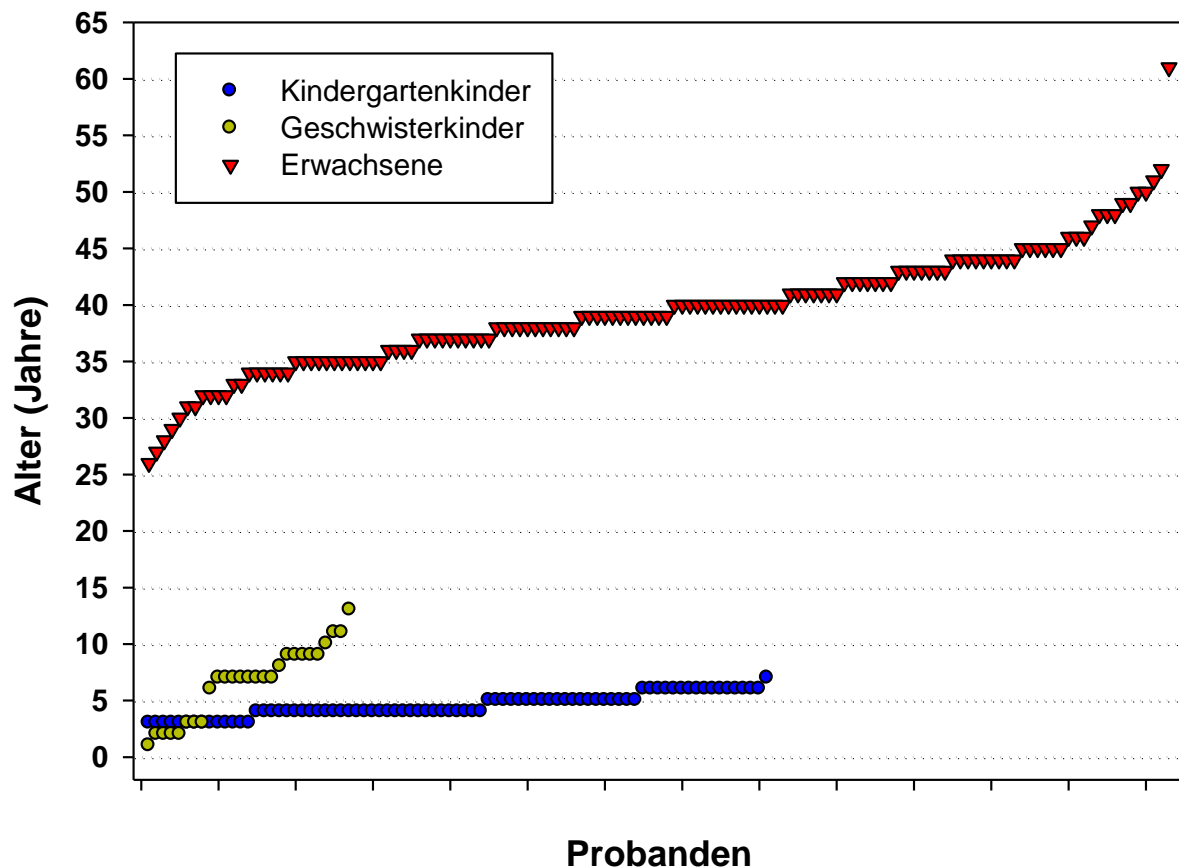


Abb. 11: Altersverteilung der drei untersuchten Gruppen

Von den 81 Kitakindern waren 36 Mädchen und 45 Jungen, unter den Geschwistern befanden sich 15 Mädchen und 12 Jungen und bei drei Geschwisterkindern wurde das Geschlecht nicht angegeben. Die Gruppe der Erwachsenen bestand aus 75 Frauen und 58 Männern.

Die Altersverteilung der Kitakinder, siehe Abbildung 11, lag zwischen 3 und 7 Jahren, die Geschwister befanden sich in einem Alter von 1 bis 13 Jahren und die Eltern waren zum Zeitpunkt der Studie zwischen 26 bis 61 Jahre alt.

3.2 Auswertung Fragebogen

Die Auswertung der elterlichen Angaben aus dem Fragebogen ergab, dass das Trink- und Essgeschirr für die Kinder zu 55 % aus Kunststoff bestand und zu 45 % aus anderen Materialien wie Glas oder Keramik.

Hauptsächlich besteht das Kindergeschirr heutzutage aus Melamin, eine heterozyklische aromatische Stickstoffverbindung, und nicht aus Weich-PVC.

In den familiären Wohnbereichen bestand der Fußbodenbelag bei 2 von 78 Familien aus PVC. Bei dem Großteil der Haushalte bestand er mit 53 % aus Holzparkett, zu 18 % aus Laminat, zu 15 % aus anderen Materialien wie Fliesen oder Kork, und zu 12 % aus Teppich-Belag.

Bei den Kinderzimmern wurde für den Fußbodenbelag 1 Mal PVC angegeben, 42 % Holzparkett, 30 % Laminat, 22 % Teppich-Belag und 5 % andere Materialien.

Zusätzlich zum Fußboden wurden Teppiche im Wohn- sowie Kinderzimmer angegeben, welche zum Großteil aus Kunststoff ohne nähere Bezeichnung bestanden.

Aufgrund der geringen PVC-Angaben wurde auf eine weitere Veranschaulichung der Fragebogen-Angaben verzichtet.

3.3 Ergebnisse der Metabolitenausscheidung im Urin

Die Metabolite MiBP und MnBP konnten zu 100 % in allen Proben nachgewiesen werden, oxo-MEHP und MEP zu 99 %, die Metabolite 5OH-MEHP und oxo-MiNP zu jeweils 98 % oberhalb der Bestimmungsgrenze des analytischen Verfahrens gefunden werden. Bei dem Metabolit MBzP waren 49 % der Urinproben über der Bestimmungsgrenze und bei MHDMOP 24 %. Gar nicht nachweisbar waren die Metabolite MiPP, MnOP und MHPP. In der anschließenden Tabelle wird gezeigt, wie oft jeder Metabolit über der Bestimmungsgrenze nachgewiesen werden konnte ausgehend von der maximalen Anzahl von 244 Messwerten pro Metaboliten.

Tab. 6: Gemessene Metabolitenwerte oberhalb der Bestimmungsgrenze (BG) in %, (N=244)

	MEP	MiPP	MBzP	MnOP	5OH-MEHP	oxo-MEHP	oxo-MiNP	MiBP	MnBP	MHDMOP	MHPP
Anzahl gesamt>BG	242	0	120	0	239	242	238	244	244	58	0

Die höchsten medianen Gehalte wurden für den Metaboliten MiBP gemessen. Im Vergleich zwischen den drei Gruppen ist der Median bei den Kitakindern mit 46,7 µg/l am höchsten, gefolgt von der Geschwistergruppe mit 42,6 µg/l und mit 34,1 µg/l für die Gruppe der Erwachsenen.

So lassen sich in allen drei Gruppen vereinzelt Ausreißer für diesen Metaboliten finden, der höchste Messwert liegt bei 1115,7 µg/l und lässt sich einem Kitakind zuordnen.

Ebenso wurde für den Metaboliten MEP ein stark erhöhter Messwert mit 1867,6 µg/l registriert, dieser lässt sich einem Erwachsenen zuordnen.

Im Folgenden werden die Messwerte der drei Gruppen in jeweils einer Tabelle beschrieben. Und die am häufigsten nachgewiesenen Metaboliten werden jeweils in einer Abbildung graphisch dargestellt.

3.3.1 Kindertagesstättenkinder

Im Vergleich zu den anderen Gruppen verzeichnen die Kitakinder die höchsten medianen Gehalte aller Metabolite, bis auf das MEP. Der höchste Median wurde für das MiBP mit 46,7 µg/l gemessen, gefolgt von MEP mit 19,7 µg/l, dem MnBP mit 17 µg/l, dem 5OH-MEHP mit 11,1 µg/l, dem oxo-MEHP mit 9,7 µg/l und dem oxo-MiNP mit 3,9 µg/l. Ebenso findet sich in dieser Gruppe das höchste Maximum für MiBP mit 1116 µg/l.

Tab. 7: Gemessene Metabolite im Urin bei den Kitakindern in µg/l

		MEP	5OH-MEHP	oxo-MEHP	oxo-MiNP	MiBP	MnBP
Anzahl		80	80	80	80	80	80
Mittelwert		36,7	15,2	12,9	5,9	88,6	21,6
Median		19,7	11,1	9,7	3,9	46,7	17,0
Minimum		1,3	0,5	0,3	0,1	8,3	1,8
Maximum		336,1	89,2	74,9	44,2	1115,8	72,6
Perzentile	5	2,9	1,3	1,9	0,3	11,9	3,8
	95	150,9	46,0	34,1	21,2	361,9	62,2

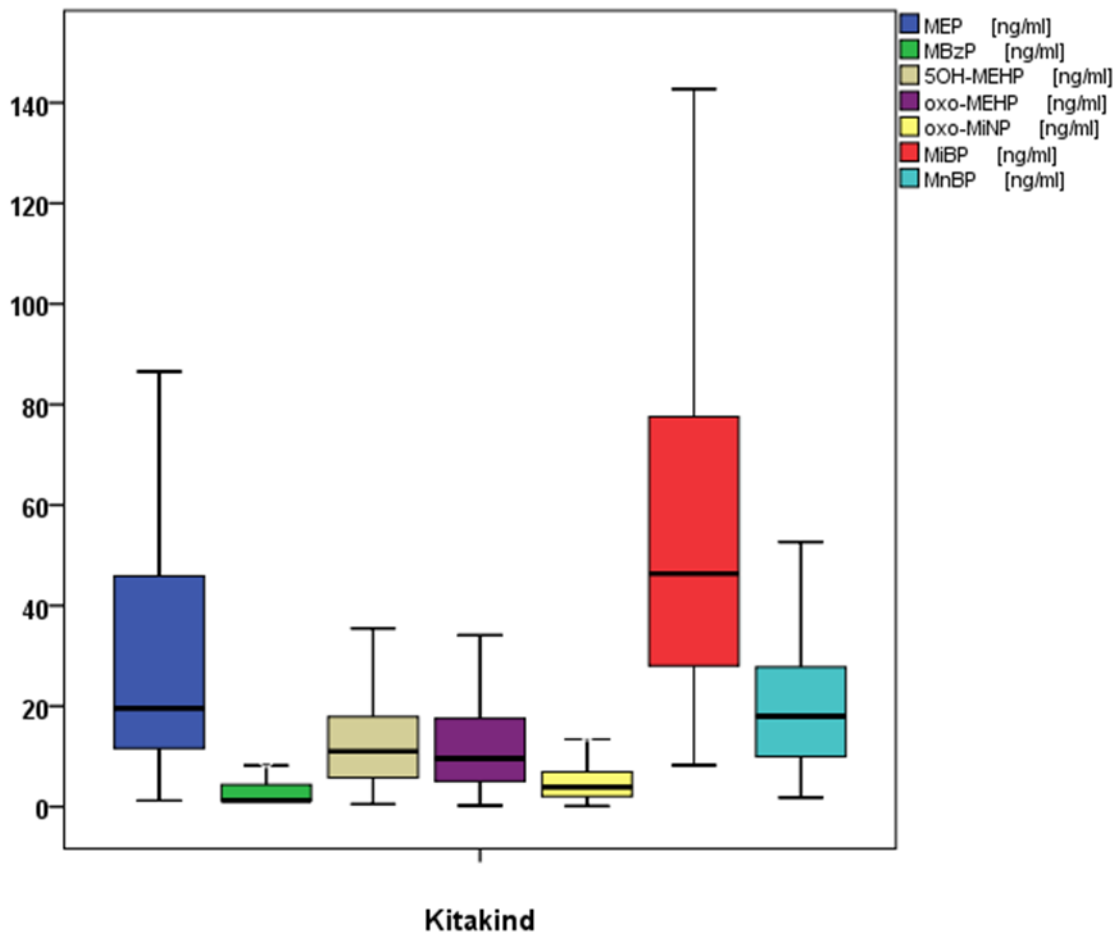


Abb. 12: Box-Whisker-Plot Metabolite der Kitakinder (angegeben sind: 5., 25., 50., 75. und 95. Perzentil, Die Ausreißer sind nicht mit dargestellt)

3.3.2 Geschwisterkinder

Die Gruppe der Geschwisterkinder hatte nach den Kitakindern die zweithöchsten medianen Gehalte für alle Metabolite, bis auf das MEP. So wurde für MiBP 42,6 µg/l gemessen, gefolgt von MEP mit 21,8 µg/l, dem MnBP mit 15,6 µg/l, dem 5OH-MEHP mit 9,4 µg/l, dem oxo-MEHP mit 8,4 µg/l und dem oxo-MiNP mit 2,9 µg/l.

Das Maximum für MiBP lag bei 810,7 µg/l.

Tab. 8: Gemessene Metabolite im Urin bei den Geschwisterkindern in µg/l

	MEP	5OH-MEHP	oxo-MEHP	oxo-MiNP	MiBP	MnBP
Anzahl	29	29	29	29	29	29
Mittelwert	28,8	14,7	12,5	4,9	77,4	18,6
Median	21,8	9,4	8,4	2,9	42,6	15,6
Minimum	1,3	1,2	0,7	0,3	11,2	2,8
Maximum	129,5	61,0	45,4	36,8	810,7	46,2
Perzentile 5	1,9	1,7	1,2	0,5	11,6	3,8
95	99,3	54,9	43,4	26,8	493,9	44,5

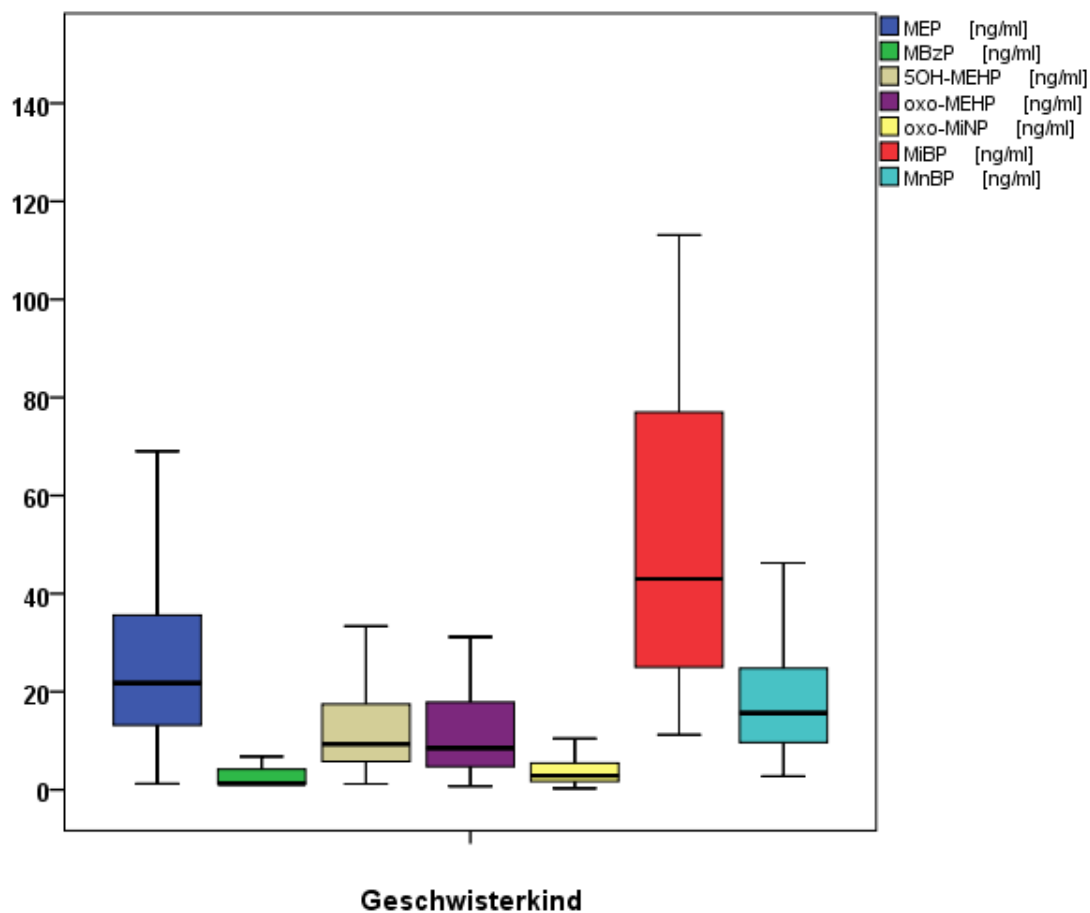


Abb. 13: Box-Whisker-Plot Metabolite der Geschwisterkinder (angegeben sind: 5., 25., 50., 75. und 95. Perzentil, Die Ausreißer sind nicht mit dargestellt)

3.3.3 Erwachsene

Die Gruppe der Erwachsenen zeigt die niedrigsten medianen Gehalte, bis auf den Metaboliten MEP. Bei diesem wurde ein Maximum von 1868 µg/l bei einem Elternteil gemessen.

Für MiBP lag der mediane Wert bei 34,1 µg/l, gefolgt von MEP mit 27,1 µg/l, dem MnBP mit 14,6 µg/l, dem 5OH-MEHP mit 7,7 µg/l, dem oxo-MEHP mit 6,4 µg/l und dem oxo-MiNP mit 2,5 µg/l.

Das Maximum für MiBP lag bei 732,9 µg/l.

Tab. 9: Gemessene Metabolite im Urin bei den Erwachsenen in µg/l

		MEP	5OH-MEHP	oxo-MEHP	oxo-MiNP	MiBP	MnBP
Anzahl		133	133	133	133	133	133
Mittelwert		72,3	9,8	8,2	5,01	53,3	17,1
Median		27,1	7,7	6,4	2,5	34,1	14,6
Minimum		1,2	0,5	0,3	0,3	5,6	2,9
Maximum		1867,7	62,1	38,5	86,5	732,9	63,1
Perzentile	5	7,2	1,3	1,3	0,6	10,7	3,8
	95	218,9	25,3	23,0	17,5	164,9	44,3

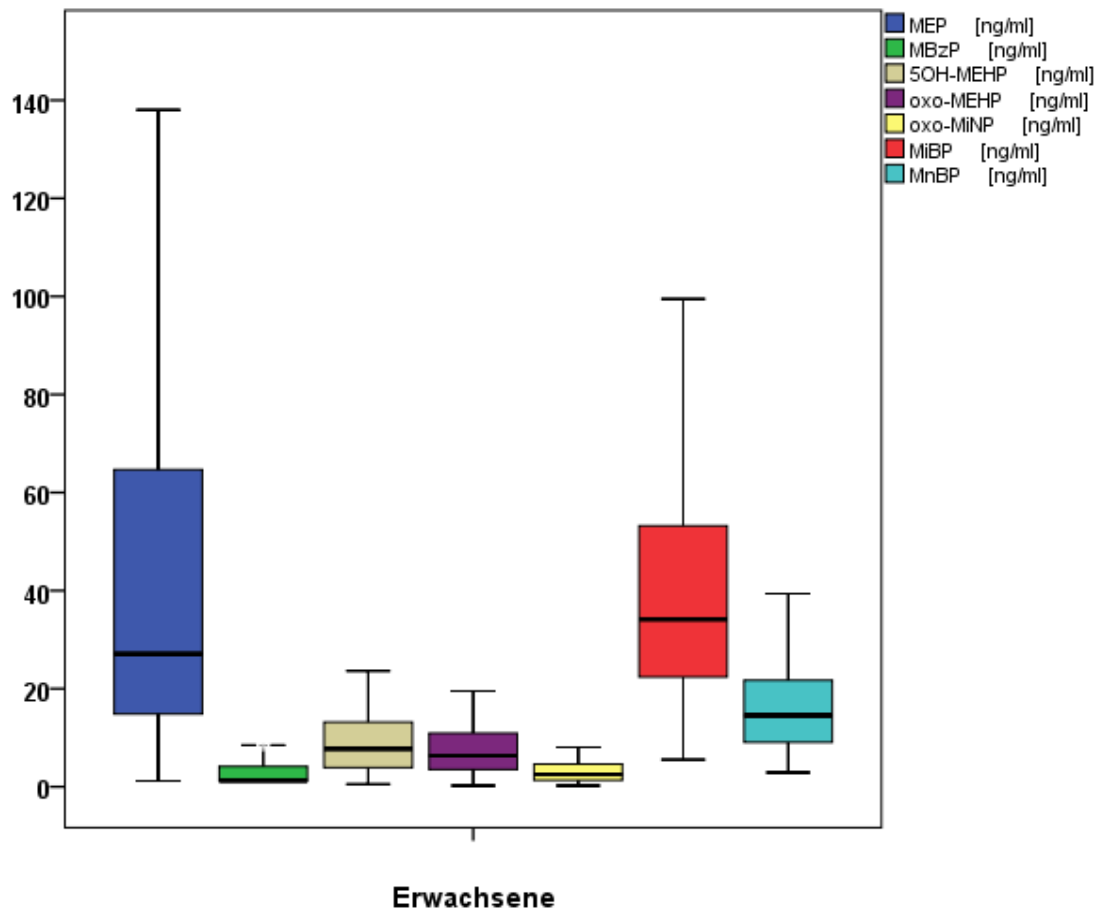


Abb. 14: Box-Whisker-Plot Metabolite der Erwachsenen (angegeben sind: 5., 25., 50., 75. und 95. Perzentil, Die Ausreißer sind nicht mit dargestellt)

Die statistische Auswertung der Daten mit dem Kruskal-Wallis-Test zeigte für die Metabolite MEP, 5OH-MEHP, oxo-MEHP, oxo-MiNP und MiBP signifikante Unterschiede zwischen den drei Gruppen, mit den höchsten Medianen in der Gruppe der Kitakinder.

Zwischen den Geschlechtern ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

3.4 Verteilungsmuster von MiBP innerhalb der Familien

In den nächsten zwei Abbildungen kann man die erwähnten Streuungen innerhalb der Familien bei dem Metaboliten MiBP erkennen. Allerdings sind es nur vereinzelte Ausreißer, der Großteil der Werte zeigt sich in einem Bereich bis ca. 100 µg/l.

Bei den 6 Familien, in denen die Kinder eine Natur-Kindertagesstätte besuchten, konnten keine geringeren Messwerte im Vergleich zu den anderen Kitakindern beobachtet werden. Allerdings ist die Gruppengröße klein.

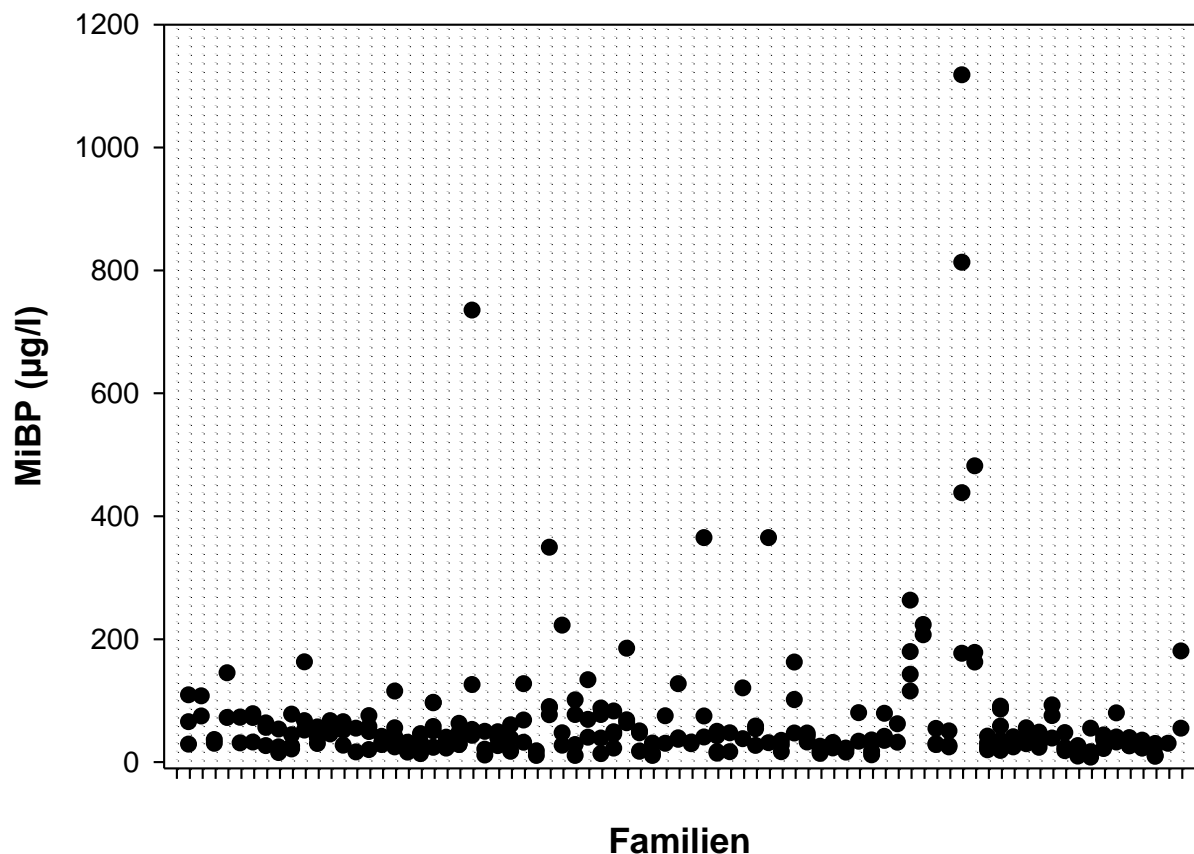


Abb. 15: Alle MiBP-Werte von jedem Mitglied aus jeder Familie dargestellt

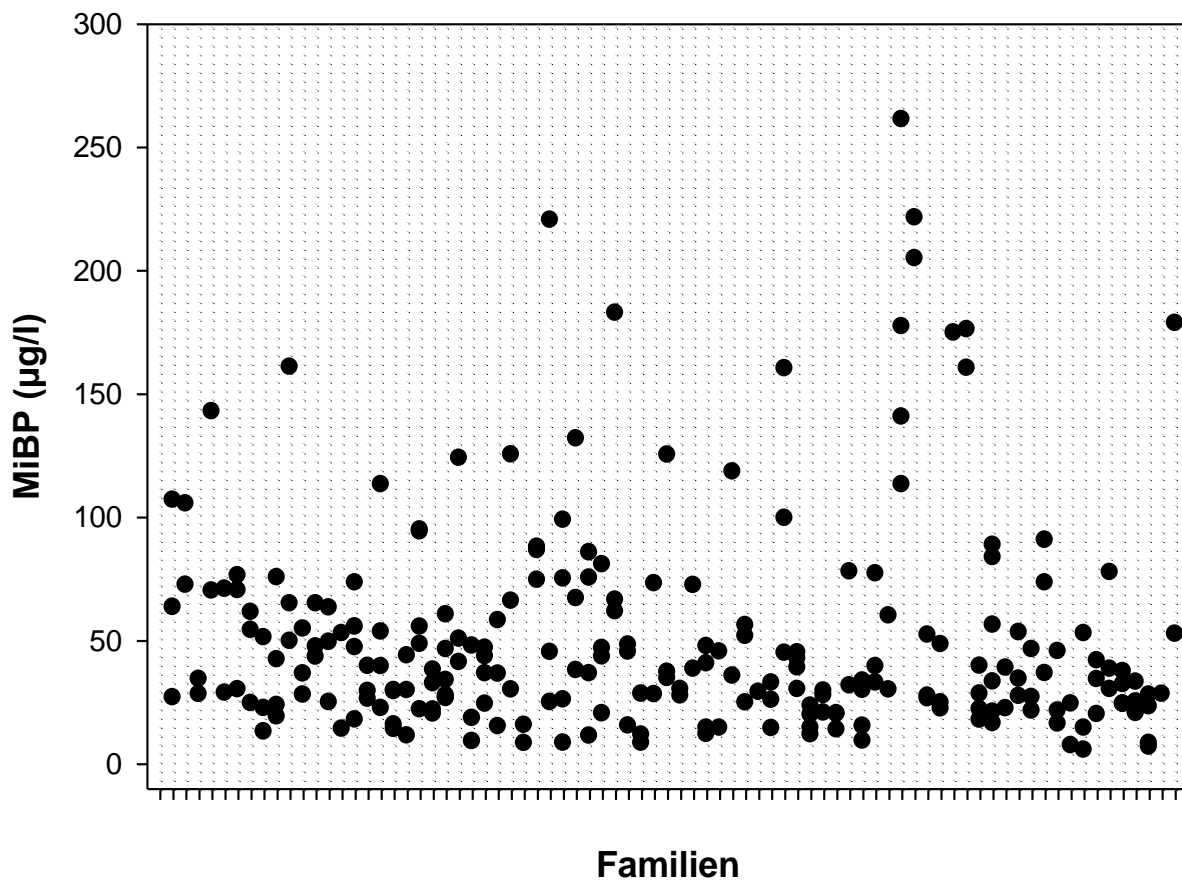


Abb. 16: Ausschließlich MiBP-Werte bis 300 µg/l in einer Familie gruppiert

Innerhalb der Familien liegt die Spannbreite der gemessenen MiBP-Werte im Durchschnitt bei dem 2- bis 4-Fachen, wenn man das Minimum und das Maximum der gemessenen MiBP-Werte in einer Familie vergleicht, welches die Abbildung 17 veranschaulicht.

Der größte Unterschied in einer Familie konnte mit einer 18-fachen Spannbreite registriert werden. In zwei Familien wurde eine 12-fache Spannbreite, jeweils in einer eine 10-, 9-, 8-Fache und in zwei Familien eine 6-fache Spannbreite vermerkt.

Diese teils hohen Spannbreiten zeigen, dass die Herkunft und Aufnahme des DiBP bei den Mitgliedern jeder Familie ganz unterschiedlich sein kann.

Vergleicht man beim DEHP die Metabolitenkonzentrationen innerhalb der Familien, kann man keine starken Schwankungen feststellen. Das zeigt, dass die Ernährungsweise innerhalb der Familie ähnlich sein muss, da DEHP überwiegend über die Nahrung aufgenommen wird.

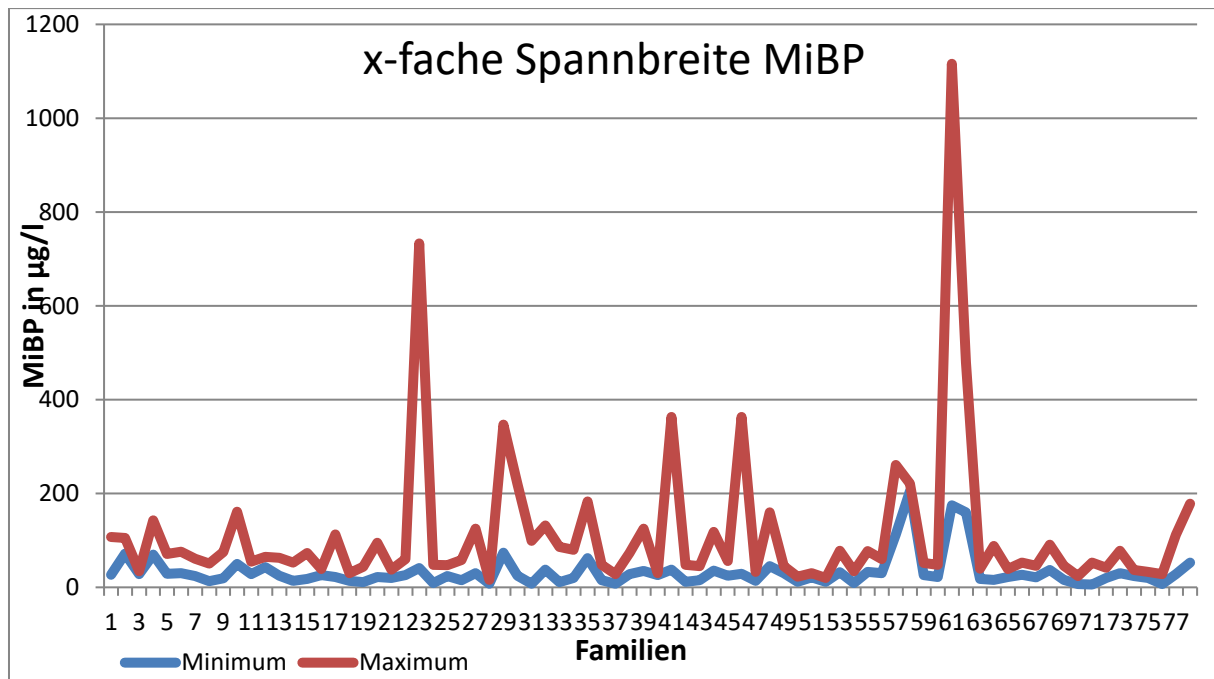


Abb. 17: jeweilige x-fache Spannbreite der MiBP-Werte anhand des Minimum und Maximum einer jeden Familie

3.5 Berechnete Gesamtzufuhr

Über die Metabolitausscheidungen im Urin wurde die tägliche Gesamtzufuhr für die Phthalate DEP, DEHP, DiNP, DiBP und DnBP zurückgerechnet.

Um die tägliche Gesamt-Zufuhr aus den Biomonitoringdaten zu berechnen, wurde auf eine Methode zurückgegriffen, die zuerst von Kohn et al. (2000), David (2000) und Wittassek et al. (2007) auf der Basis eines Zwei-Kompartiment-Modelles vorgeschlagen wurde. Hier wird die tägliche Aufnahme (Z) anhand folgender Formel berechnet:

$$Z = (K_{\text{urin}} * UV_{\text{norm}} / F_{\text{UE}}) \times (MG_d / MG_m)$$

wobei K_{Urin} die Konzentration des Metaboliten im Urin in $\mu\text{g/l}$, UV_{Norm} das täglich ausgeschiedene Urinvolumen in l/kg Körpergewicht und Tag, F_{UE} die Fraktion des ausgeschiedenen Metaboliten in Relation zu seiner Ausgangssubstanz und MG_{D} und MG_{M} das Molekulargewicht des jeweiligen Diesters und seines Metaboliten ist (Fromme et al. 2012).

Die Ergebnisse dieser Gesamtaufnahme können mit den zurzeit vorliegenden duldbaren Aufnahmemengen verglichen werden, die auf der Basis der aktuellen toxikologischen Literatur von wissenschaftlichen Institutionen abgeleitet worden sind (Fromme et al. 2012).

In den folgenden zwei Abbildungen wird die mediane Zufuhr und die „hohe“ Zufuhr in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht der drei Gruppen für die wichtigsten Phthalate dargestellt.

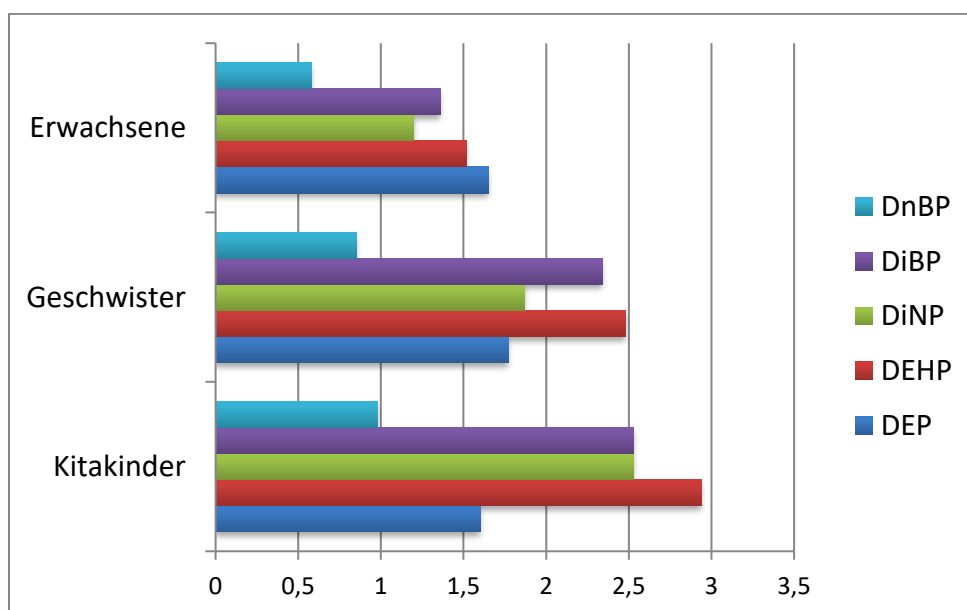


Abb. 18: Berechnete tägliche mediane Zufuhr in $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht

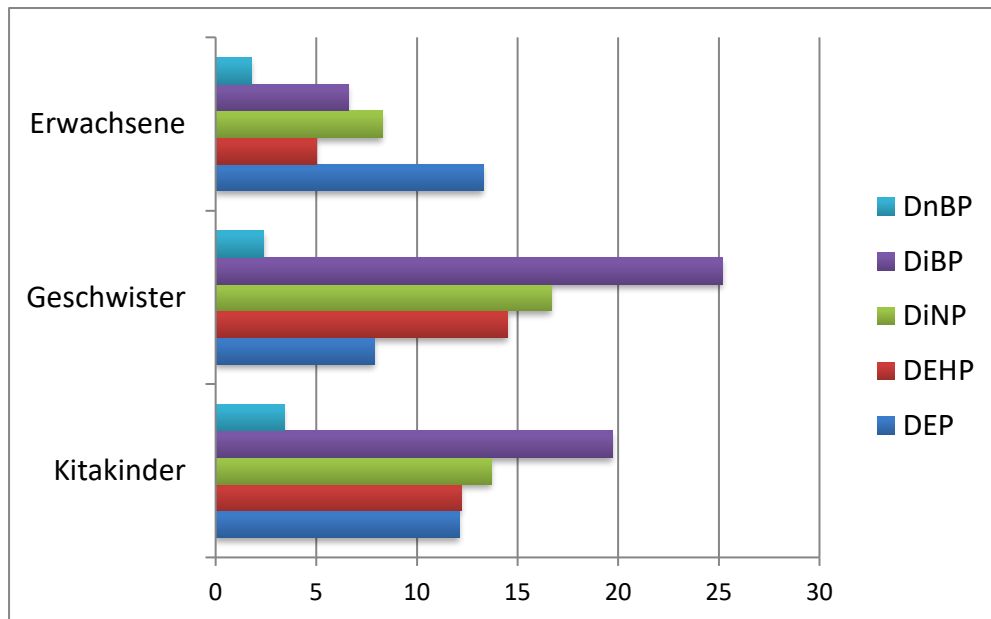


Abb. 19: Berechnete tägliche „hohe“ Zufuhr auf der Basis des 95. Perzentils in µg/kg Körpergewicht

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Im Rückblick auf die vorangegangene LUPE III-Studie, in der Kitakinder auf die Belastung mit Weichmachern durch den Aufenthalt in Kindertagesstätten untersucht wurden, konnten mit dieser Studie ganze Familien auf ihre Belastung getestet werden.

Insgesamt lagen 244 Urinproben von Probanden im Alter von 1 bis 61 Jahren vor, wobei 111 Proben Kinder im Kindergarten- und Schulalter zugeordnet werden konnten. Dadurch können drei Altersgruppen und ihre Exposition durch Phthalate in dieser Studie verglichen werden.

Es zeigt sich, dass die Kinder signifikant stärker belastet sind als ihre Eltern, wobei die höchsten medianen Gehalte für das durch die ECHA reproduktionstoxisch eingestufte Phthalat DiBP gemessen werden konnten.

4.2 Diskussion der Studienmethode

Ein Vorteil dieser Studie ist das gleichzeitige Erfassen und Auswerten von Proben aus drei verschiedenen Altersgruppen innerhalb einer Familie.

Somit kann angenommen werden, dass die Belastung im häuslichen Umfeld bei den Kindern sowie bei den Erwachsenen ähnlich ausfällt, da wahrscheinlich dieselben Lebensmittel konsumiert und Kosmetikartikel, Textilien oder Alltagsgegenstände gemeinsam benutzt werden.

Ebenso kann man die Belastung der verschiedenen Familien untereinander vergleichen. So kann angenommen werden, dass die Eltern, deren Kinder eine Naturkindertagesstätte besuchen, ökologisch-bewusster leben als vielleicht andere Familien.

Nachteilig bei dieser Studienmethode ist, dass es nicht möglich ist, die Quelle der Phthalatexposition jedes Einzelnen nachzuvollziehen. Besser könnte man einen Ernährungsplan von jeden Probanden dokumentieren, ebenso wie häufig jeder Teilnehmer mit phthalathaltigen Gebrauchsgegenständen wie Kosmetika, Textilien etc. am Tag in Kontakt kommt. Allerdings ist dies nur mit einer umfassenden Studie zu erreichen. Somit kann der Hintergrund der Exposition durch Phthalate nur auf der Basis der Kenntnisse der wissenschaftlichen Literatur grob geschätzt werden.

Zusätzlich muss auch berücksichtigt werden, dass es Schwankungen des täglichen Harnvolumens und seines Konzentrierungsgrades in Abhängigkeit von der Flüssigkeitsaufnahme, der körperlichen Betätigung und des Lebensstils geben kann (Fromme & Hartmann 2016).

Aussagekräftiger wäre es den 24h-Urin oder mehrere Proben über einen längeren Zeitraum zu sammeln, allerdings ist dies bei Kindern in diesem Alter nicht mit einem vertretbaren Aufwand zu realisieren.

4.3 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

4.3.1 Vergleich von Metabolitenkonzentrationen im Urin

In der Tabelle 10 sind Ergebnisse von Metabolitenkonzentrationen verschiedener Studien aufgelistet, die zeigen, dass insgesamt die Exposition durch Phthalate weniger wird. So lag die Belastung für Kinder in der Studie von Becker et al. (2009) für die Metaboliten 5OH-MEHP und oxo-MEHP bei 46 µg/l und 36,4 µg/l. In dieser Studie liegen sie im Vergleich bei 11,1 µg/l und 9,7 µg/l.

Allerdings zeigt der Vergleich in der Tabelle auch erhebliche Unterschiede zwischen den Studien. So werden nach der Studie von Becker et al. (2009) in der Veröffentlichung des Umweltbundesamts von 2011 insgesamt deutlich geringere Ergebnisse mitgeteilt als in der anschließenden Studie von Fromme et al. (2013). Dies könnte darauf hinweisen, dass die Einflussfaktoren vielseitig und schwer auszumachen sind.

Tab. 10: Auflistung von Metabolitenkonzentrationen im Urin in µg/l aus verschiedenen Studie über mehrere Jahre

Quelle: Fromme & Hartmann 2016

Ausgangssubstanz			DEHP				DnBP		DiBP		DiNP	
Metabolit			5OH-MEHP		5oxo-MEHP		MnBP		MiBP		7oxo-MiNP	
	Alter (Jahre)	N	Median	95. P.	Median	95. P.	Median	95. P.	Median	95. P.	Median	95. P.
Kinder												
Becker et al., 2009	3-14	599	46	164	36,3	123	93,4	310	88,1	308	5,4	28,9
Umweltbundesamt 2011	6-11	44-50	4,6	8,9	2,9	6,6	9,1	22	12	33	-	-
Fromme et al. 2013	1,7-6,7	663	16,5	60,2	17,9	58,2	32,4	124	44,7	155	4,6	29,9
Hartmann et al. 2015	6-8	31	11	34	8,7	21	27	65	54	156	-	-
Hartmann et al. 2015	7-15	220	4	27	3	20	12	47	35	131	-	-
eigene Ergebnisse	3-7	81	11,1	46	9,7	34	17	62,2	46,7	361,9	3,9	21,2
eigene Ergebnisse	1-13	30	9,4	54,9	8,4	43,4	15,6	44,5	42,6	494	2,9	26,8
Erwachsene												
Fromme et al., 2007	14-60	50	19,2	76,2	14,7	55,4	49,6	170	44,9	175	3	17,6
Umweltbundesamt 2011	38 (MW)	48-50	3	18	1,6	12	7	21	8,5	22	-	-
Hartmann et al. 2015	18-64	272	1,8	11	1,2	7,9	7,9	41	24	109	-	-
eigene Ergebnisse	26-61	133	7,7	25,3	6,4	23	14,6	44,3	34,1	164,9	2,5	17,5

MW: Mittelwert, N: Anzahl

4.3.2 Vergleich der berechneten täglichen Gesamtzufuhr

In der folgenden Abbildung wird die stetige Abnahme der Phthalatexposition von 2003 bis 2015 durch die berechnete tägliche Gesamtzufuhr der jeweiligen Phthalate sichtbar. Es zeigt sich ein weiterer deutlicher Rückgang für das DEHP, der sich schon in der vorangegangenen Untersuchung von Lupe III abzeichnete. Nur die berechnete tägliche Gesamtzufuhr von DiBP steigt nach einer Abschwächung, beobachtet in 2011/12, wieder an.

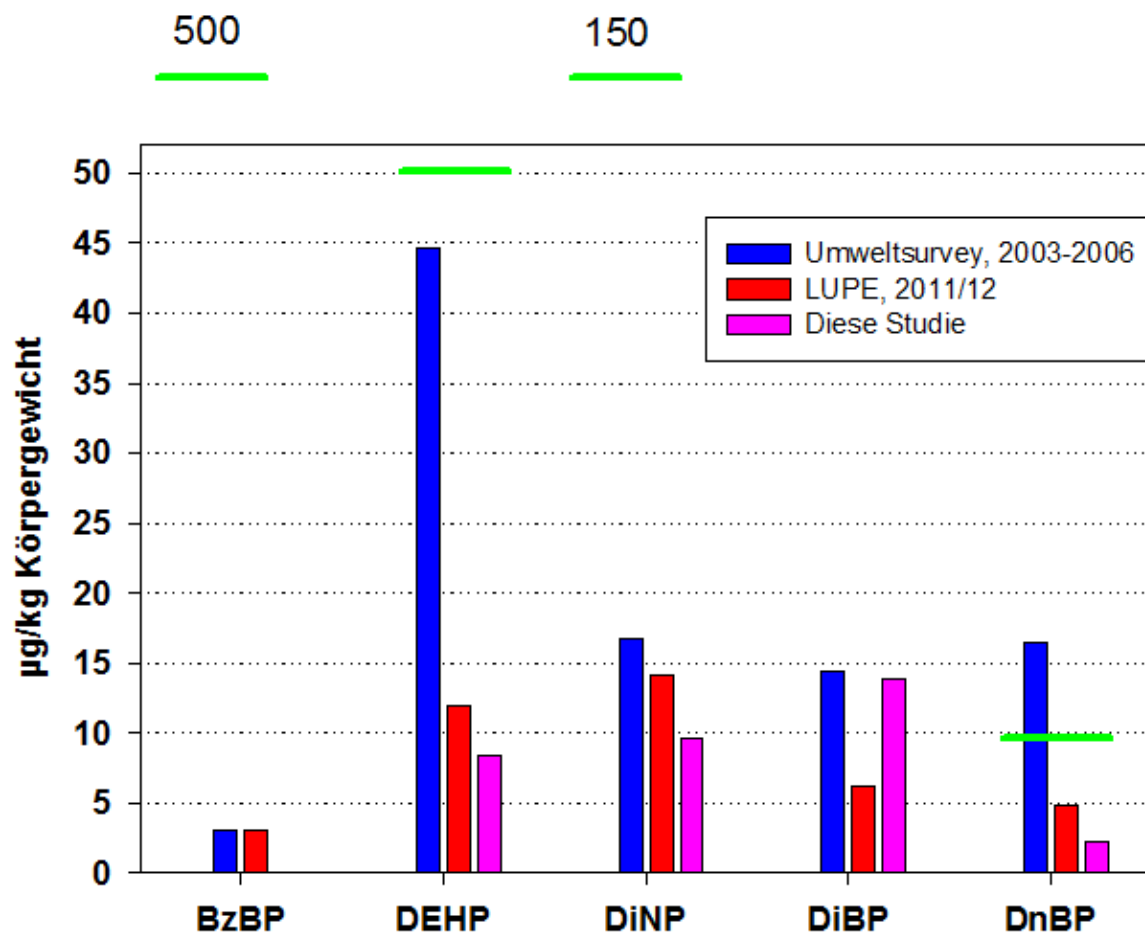


Abb. 20: Berechnete tägliche Gesamtzufuhr von Kindern (95. Perzentile) und TDI-Werten (grüne Balken)

Quelle: UBA 2017 – Umweltsurvey 2003-2006 (dt. Umweltstudie zur Gesundheit, GerES), Fromme et al. 2012

4.4 Vergleich der Ergebnisse mit den HBM-Werten

Für das DEHP wird, in Tabelle 3 dargestellt, ein HBM-I-Wert für Kinder zwischen 6-13 Jahren von 500 µg/l angegeben, für Frauen im gebärfähigem Alter ein HBM-I von 350 µg/l und für die übrige Allgemeinbevölkerung einen von 750 µg/l. In dieser Studie liegt das Maximum für den gemessenen Metaboliten 5OH-MEHP von DEHP bei den Kitakindern bei 89,2 µg/l und bei den Geschwisterkindern bei 61,0 µg/l. Bei den Erwachsenen lässt sich eine maximale Konzentration für 5OH-MEHP von 62,1 µg/l nachweisen. Damit liegt in keiner Gruppe das Maximum für DEHP über dem HBM-I-

Wert und die Belastung durch das Phthalat DEHP kann als unbedenklich eingestuft werden.

Für das DiBP wird aktuell kein HBM-Wert angegeben. Allerdings lassen sich für dieses Phthalat in dieser Studie vereinzelt hohe Messwerte finden. Bei 7 Probanden lag der Messwert für den Metaboliten MiBP über dem 95. Perzentil, und es kann angenommen werden, dass bei einer gleichbleibenden Exposition eine gesundheitliche Beeinträchtigung nicht mehr sicher ausgeschlossen werden kann. Diese Proben wurden in zwei weiteren Durchgängen nochmals mit derselben Messmethode gemessen. Dabei wurden wieder ähnliche Messwerte ermittelt. Zusätzlich wurden diese Probanden und dessen Familien eingeladen, ein erneutes Biomonitoring durchführen lassen zu können, woran leider kein Interesse bestand. Die restlichen Phthalate und ihre Metabolitkonzentrationen befinden sich unterhalb der in Tabelle 3 angegebenen Richtwerte.

4.5 Berechnete tägliche Zufuhr im Vergleich zum TDI-Wert

In der Gruppe der Kitakinder wurde für die Gesamtzufuhr von DiBP ein Median und das 95. Perzentil von 2,5 µg/kg/KG und 19,7 µg/kg/KG berechnet.

Für die Geschwisterkinder und für die Erwachsenen ergaben sich jeweils Werte von 2,3 µg/kg/KG und 25,2 µg/kg/KG bzw. 1,4 µg/kg/KG und 6,6 µg/kg/KG.

Damit wurde die tolerierbare tägliche Aufnahmemenge TDI (tolerable daily intake) für DiBP von 10 µg/kg/KG bei den Kitakindern sowie den Geschwisterkindern überschritten.

Wenn die DiBP-Zufuhr aufgrund des jeweiligen Median beziehungsweise des 95. Perzentils berechnet wird, ergibt sich eine Ausschöpfung des TDI-Wertes bei den Kitakindern von 25 % bzw. von 197 %, bei den Geschwisterkindern von 23 % bzw. von 252 % und bei den Erwachsenen von 14 % bzw. von 66 %.

Für das DEHP lässt sich eine Ausschöpfung bei den Kitakindern für den Median von 6 % und für das 95. Perzentil von 26 % errechnen, bei den Geschwisterkindern von jeweils 5 % und 29 % und bei den Erwachsenen von 3 % und 10 %.

Das DnBP zeigt eine Ausschöpfung bei den Kitakindern von 10 % und 34 %, bei den Geschwisterkindern von 9 % und 24 % und bei den Erwachsenen von 6 % und 18 %. Die Ausschöpfung für das DEP liegt in allen 3 Gruppen unter 1 %.

Somit zeigt sich für das DiBP die größte Ausschöpfung der TDI-Werte.

Die folgende Tabelle zeigt die berechnete tägliche mediane und höchste Zufuhr für alle drei Gruppen und wird den TDI-Werten der jeweiligen Phthalate gegenübergestellt.

Tab. 11: Auflistung der wichtigsten gemessenen Metabolite und die berechnete tägliche Gesamtzufuhr dem TDI gegenübergestellt

Metabolit	Metabolite im Urin		Phthalat	berechnete	berechnete tägl.	TDI
	Median (µg/l)	95.Perzentil (µg/l)		tägl. Mediane Zufuhr (µg/kg/KG)	„hohe“ Zufuhr (95.Perzentil) (µg/kg/KG)	
Kitakinder						
MEP	19,7	150,9	DEP	1,6	12,1	5000
5OH-MEHP	11,1	46	DEHP	2,9	12,2	50
oxo-MiNP	3,9	21,2	DiNP	2,5	13,7	150
MiBP	46,7	361,9	DiBP	2,5	19,7	10
MnBP	21,6	62,2	DnBP	1	3,4	10
Geschwisterkinder						
MEP	21,8	99,3	DEP	1,7	7,9	5000
5OH-MEHP	9,4	54,9	DEHP	2,5	14,5	50
oxo-MiNP	2,9	26,9	DiNP	1,9	16,7	150
MiBP	42,6	494	DiBP	2,3	25,2	10*
MnBP	15,6	44,5	DnBP	0,9	2,4	10
Erwachsene						
MEP	27,1	218,9	DEP	1,7	13,3	5000
5OH-MEHP	7,7	25,3	DEHP	1,5	5	50
oxo-MiNP	2,5	17,5	DiNP	1,2	8,3	150
MiBP	34,1	164,9	DiBP	1,4	6,6	10
MnBP	14,6	44,3	DnBP	0,6	1,8	10

5 Zusammenfassung

Kunststoff ist durch seine vielfältigen Facetten und Einsatzgebiete aus unserem Alltag nicht mehr weg zu denken. Es hat das moderne Leben in vielen Bereichen vereinfacht. Doch der ständige Kontakt mit Weichmachern, die seine Produkteigenschaften verbessern sollen, kann auch gesundheitsbedenkliche Auswirkungen auf unseren Organismus haben. Besonders Kinder sind in ihrer Entwicklung durch schädliche Umwelteinflüsse gefährdet. Wie schon in vorangegangenen Untersuchungen befasst sich diese Studie mit der Exposition gegenüber Phthalaten. Hierzu wurde ein Human-Biomonitoring im Urin von Kitakindern und deren Familienmitgliedern durchgeführt.

Insgesamt lassen die Ergebnisse weiterhin einen Rückgang der Weichmacherbelastung bei Kindern im Vergleich zu vorangegangenen Studien beobachten. Diese Entwicklung wird durch die Zulassungsbeschränkungen und -verbote durch die ECHA begünstigt.

Lediglich beim DiBP stieg die Belastungssituation im Vergleich zur LUPE III-Studie wieder an.

Im Vergleich der Familien untereinander lässt sich keine geringere Belastung bei Kindern, welche eine Naturkindertagesstätte besuchten, nachweisen.

Es zeigt sich, dass es schwierig ist die individuelle Phthalatexposition nachzuvollziehen.

Es sollten weitere Anstrengungen zur Quellenermittlung und Reduktion der Zufuhr insbesondere für das DiBP unternommen werden ggf. durch eine detaillierte Ermittlung des täglichen Kontaktes mit Weichmachern im Alltag.

Literaturverzeichnis

Becker K, Göen T, Seiwert M, Conrad A, Pick-Fuß H, Müller J et al. (2009). GerES IV: Phthalate metabolites and bisphenol A in urine of German children. *Int J Hyg Environ Health* 212: 685-692.

BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung (2013). FAQ zu Phthalat-Weichmachern. http://www.bfr.bund.de/de/fragen_und_antworten_zu_phthalat_weichmachern-186796.html (zitiert am 01.11.2016)

BfR – Bundesinstitut für Risikobewertung (2016). TDI. http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/t-di-187180.html (zitiert am 28.12.2016)

Bhat VS, Durham JL, English JC (2014). Derivation of an oral reference dose (RfD) for the plasticizer, di-(2-propylheptyl)phthalate (Palatinol® 10-P). *Regul Toxicol Pharmacol* 70(1): 65-74.

Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O (2000) Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 108, 895–900.

Corbellis L, Latini G, DeFelice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, Mazzeo P, Petraglia F (2003) High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod* 18, 1512–1515.

David RM (2000). Exposure to phthalate esters. *Environ Health Perspect* 108: A440.

Dean A, Sharpe RM (2013). Anogenital distance or digit length ratio as measures of fetal androgen exposure: relationship to male reproductive development and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 98(6): 2230-2238.

Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R (2003) Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14, 269-277.

ECB – European Chemicals Bureau (2008). European Union Risk Assessment Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), Final Report 2008. Second Priority List, 80
<https://echa.europa.eu> (zitiert am 08.10.2016)

ECPI – European Council for Plasticisers and Intermediates (2015).
http://www.plasticisers.org/wp-content/uploads/2017/03/ECPI_Factsheet_APRIL2016_DE_FINAL.pdf (zitiert am 18.06.2017)

EFSA (Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde) (2005a). Opinion of the AFC on a request from the Commission related to Di-Butylphthalate (DBP) for use in food contact materials. EFSA J 242: 1-17.

EFSA (Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde) (2005b). Opinion of the AFC on a request from the Commission related to Butylbenzylphthalate (BBP) for use in food contact materials. EFSA J 241: 1-14.

EFSA (Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde) (2005c). Opinion of the AFC on a request from the Commission related to Bis(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) for use in food contact materials. EFSA J 243: 1-20.

EFSA (Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde) (2005d). Opinion of the AFC on a request from the Commission related to Di-isononylphthalate (DINP) for use in food contact materials. EFSA J 244: 1-18.

EFSA (Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde) (2005e). Opinion of the AFC on a request from the Commission related to Di-isodecylphthalate (DIDP) for use in food contact materials. EFSA J 245: 1-14.

Foster PM (2005). Mode of action: impaired fetal leydig cell function--effects on male reproductive development produced by certain phthalate esters. Crit Rev Toxicol 35(8-9): 713-719.

Foster PM (2006). Disruption of reproductive development in male rat offspring following in utero exposure to phthalate esters. Int J Androl 29(1): 140-147.

Fromme H, Bolte G, Koch HM, Angerer J, Boehmer S, Drexler H et al. (2007). Occurrence and daily variation of phthalate metabolites in the urine of an adult population. *Int J Hyg Environ Health* 210: 21-33.

Hermann Fromme, Ralph Schuster, Mandy Kiranoglu, Ludwig Fembacher, Wolfgang Völkel (2013) Human-Biomonitoring bei Kindern aus Kindertagesstätten zur Abschätzung der Phthalatbelastung (LUPE 3). Kongressbeitrag, München 2013. https://www.lgl.bayern.de/aus_fort_weiterbildung/veranstaltungen/kongresse_veranstaltungen/doc/oegd_kongress_2013/p11_fromme.pdf (zitiert am 29.11.2016)

Fromme H, Lahrz T, Kraft M, Fembacher L, Dietrich S, Sievering S, Burghardt R, Schuster R, Bolte G, Völkel W (2013). Phthalates in German daycare centers: occurrence in air and dust and the excretion of their metabolites by children (LUPE 3). *Environ Int* 61: 64-71.

Fromme H & Hartmann C (2016). Organische Verbindungen / Phthalate. *Handbuch der Umweltmedizin*. Ecomed-Storck Verlag 11/2016: 13-61.

Gentry PR, Clewell HJ 3rd, Clewell R, Campbell J, Van Landingham C, Shipp AM (2011). Challenges in the application of quantitative approaches in risk assessment: a case study with di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Crit Rev Toxicol* 41 Suppl 2: 1-72.

Hartmann C, Uhl M, Weiss S, Koch HM, Scharf S, König J (2015). Human biomonitoring of phthalate exposure in Austrian children and adults and cumulative risk assessment. *Int J Hyg Environ Health* 218: 489-499.

Hays SM, Aylward LL, Kirman CR, Krishnan K, Nong A (2011). Biomonitoring Equivalents for di-isononyl phthalate (DINP). *Regul Toxicol Pharmacol* 60: 181-188.

Hauser R, Calafat AM (2005) Phthalates and human health. *Occup Environ Med* 62, 806– 818.

IPASUM – Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial-, und Umweltmedizin der Universität Erlangen (2011). Phthalate (Phthalsäurediester) <http://www.arbeitsmedizin.uni-erlangen.de/forschung/studien/phthalate.shtml> (zitiert am 30.10.2016)

Jaakkola JJ, Knight TL (2008) The Role of Exposure to Phthalates from Polyvinyl Chloride Products in the Development of Asthma and Allergies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect* 116:845-853. doi: dx.doi.org/10.1289/ehp.10846

Just AC, Whyatt RM, Perzanowski MS, Calafat AM, Perera FP, Goldstein IF, Chen Q, Rundle AG, Miller RL (2012) Prenatal Exposure to Butylbenzyl Phthalate and Early Eczema in an Urban Cohort. *Environ Health Perspect* doi:10.1289/ehp.1104544.

K-HBM (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes) (2007). Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM-)Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. *Bundesgesundheitsbl* 50: 251–254.

Koch HM, Bolt HM, Preuss R, Angerer J (2005). New metabolites of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) in human urine and serum after single oral doses of deuterium-labelled DEHP. *Arch Toxicol* 79: 367-376.

Kohn MC, Parham F, Masten SA, Portier CJ, Shelby MD (2000) Human exposure estimates for phthalates. *Environ Health Perspect* 108, A440-A442.

P.M. Lorz, F.K. Towae, W. Enke, R. Jäckh, N. Bhargava, W. Hillesheim: Phthalic Acid and Derivatives in Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 2007 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Latini G, De Felice C, Presta G, Del Vecchio A, Paris I, Ruggirei F, Mazzeo P (2003) In utero exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate and duration of human pregnancy. *Environ Health Perspect* 111, 1783–1785.

Lyche JL, Gutleb AC, Bergman A, Eriksen GS, Murk AJ, Ropstad E, Saunders M, Skaare JU (2009). Reproductive and developmental toxicity of phthalates. *J Toxicol Environ Health B* 12(4): 225-249.

Miodovnik A, Edwards A, Bellinger DC, Hauser R (2014). Developmental neurotoxicity of ortho-phthalate diesters: review of human and experimental evidence. *Neurotoxicol* 41: 112-122.

Mylchreest E, Cattley RC, Foster PM (1998). Male reproductive tract malformations in rats following gestational and lactational exposure to Di(n-butyl) phthalate: an antiandrogenic mechanism? *Toxicol Sci* 43(1): 47-60.

Nowak, Dennis (Hrsg): *Arbeitsmedizin und klinische Umweltmedizin*, München 03/2010. ISBN 9783437411694, S.207.

Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F (2006). Developmental toxic effects of diisobutyl phthalate, the methyl-branched analogue of di-*n*-butyl phthalate, administered by gavage to rats. 39-46.

Scott HM, Mason JI, Sharpe RM (2009). Steroidogenesis in the fetal testis and its susceptibility to disruption by exogenous compounds. *Endocr Rev* 30(7): 883-925.

Sharpe RM, Irvine DS (2004) How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health? *Br Med J* 328: 447–451.

Sharpe RM (2006). Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20(1): 95.

UBA – Umweltbundesamt (2011). Bekanntmachung - Bundesgesundheitsblatt Nr.6. Stoffmonographie für Phthalate – Neue und aktualisierte Referenzwerte für Monoester und oxidierte Metabolite im Urin von Kindern und Erwachsenen. 770-778. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/377/dokumente/stoffmono_und_ref_werte_phthalate_im_urin_2011.pdf (zitiert am 29.11.2016)

Umweltbundesamt (Hrsg.) (2011). *Schadstoffe im Menschen. Ergebnisse einer Human-Biomonitoring-Studie in Österreich*. Report REP-0324, Wien, Österreich.

UBA – Umweltbundesamt (2016). Beurteilungswerte der HBM-Kommission.
<https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/kommissionen-arbeitsgruppen/kommission-human-biomonitoring/beurteilungswerte-der-hbm-kommission> (zitiert am 28.12.2016)

UBA – Umweltbundesamt (2017). 4. Deutsche Umweltstudie zur Gesundheit von Kindern, GerES (ehemals Kinder-Umwelt-Survey, KUS)
<https://www.umweltbundesamt.de/themen/gesundheit/belastung-des-menschen-ermitteln/umwelt-survey/umwelt-surveys-1985-bis-2006/kinder-umwelt-survey-2003-bis-2006#textpart-1> (zitiert am 15.07.17)

Wittassek M, Heger W, Koch HM, Becker K, Angerer J, Kolossa-Gehring M (2007) Daily intake of di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) by German children – a comparison of two estimation models based on urinary DEHP metabolite levels. Int J Hyg Environ Health 210, 35–42.

WHO (Weltgesundheitsorganisation) (2003). Concise International Chemical Assessment Document 52. Diethyl Phthalate. World Health Organization, Genf.
<http://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad52.pdf> (zitiert am 25.11.2016)

Erbrachter Eigenanteil an dieser Studie

Meine Arbeit an dieser Studie beinhaltet die Rekrutierung der Kindertagesstätten, in der von mir circa 30 besucht und das Studienanliegen der Kindertagesstättenleitung erklärt wurde, sowie die Durchführung der Einzelgespräche mit den teilnehmenden Eltern in einem weiteren Termin in der jeweiligen Kita.

Weiterhin wurden von mir die Proben am Morgen der vereinbarten Termine in dem jeweiligen Kindergarten innerhalb von 2 Stunden entgegengenommen und anschließend ins Labor des Landesamtes für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit nach München gefahren, in dem ich beim Pipettieren der Proben assistiert habe und bei der Analytik mitgeholfen habe.

Abschließend wurden die Messergebnisse von mir epidemiologisch ausgewertet.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation „Humanbiomonitoring von Phthalatmetaboliten von Kindertagesstättenkindern und deren Familien“ selbstständig angefertigt habe, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

München, den 04.07.2018

Katharina van der Meer

Anhang mit Fragebogen



Fragebogen

Kind

**Untersuchung zu den Abbauprodukten
von Weichmachern im Urin**

Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens

Bitte nehmen Sie sich ein paar Minuten Zeit und lesen Sie die Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens durch.

Wie wird es gemacht?

Bitte füllen Sie den Fragebogen aus, indem Sie

- in ein Kästchen ein Kreuz machen

Beispiel: **Nehmen Sie derzeit ab?**

☒ ja ☐ nein

- in den Feldern Zahlen eintragen

Beispiel: **Wie alt sind Sie?**

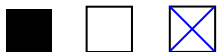
|_3_|_|5_| Jahre

- auf einer vorgegebenen Linie Angaben in Druckbuchstaben machen

Beispiel: **Welche Medikamente nehmen Sie?**

____ASPIRIN____

Falls Sie sich beim Ausfüllen von Kästchen geirrt haben, füllen Sie bitte das falsch markierte Kästchen komplett aus und kreuzen das richtige Kästchen an:



Sie erleichtern uns dadurch die Arbeit sehr.

Vielen Dank!

Angaben zum Kind

1. Wie alt ist Ihr Kind? Monate
2. Welches Geschlecht hat Ihr Kind?
weiblich: ☐ männlich: ☐
3. Wie viel wiegt Ihr Kind derzeit? kg
4. Wie groß ist Ihr Kind derzeit? cm

Medikamente / Nahrungsergänzungsmittel

5. Hat Ihr Kind in den letzten 3 Tagen Medikamente eingenommen?

☐ ja ☐ nein ☐ keine Angabe

wenn ja, welche und in welcher Form

Handelsname	Tabletten	Kapseln	Sonstige
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="text"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Angaben zur Ernährung des Kindes

6. Hat Ihr Kind in den letzten 3 Tagen Getränke zu sich genommen, die abgepackt waren?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, bevorzugen Sie abgepackte Getränke eher in

☐ Tetrapack ☐ Kunststoffflaschen ☐ Glasflaschen

7. Hat Ihr Kind in den letzten 3 Tagen feste Lebensmittel zu sich genommen, die abgepackt waren?

☐ ja ☐ nein

Wenn ja, kaufen Sie die Lebensmittel bevorzugt

☐ an der Theke ☐ aus dem Kühlregal

8. Hat Ihr Kind in den letzten 3 Tagen Fertigprodukte verzehrt

☐ ja ☐ nein

9. Verwenden Sie für das Trink- und Essgeschirr Ihres Kindes

☐ Glas ☐ Kunststoff ☐ Keramik

Allgemeine Angaben zur Wohnung / zum Haus

10. Geben Sie bitte den Typ des Hauses an, in dem Sie derzeit wohnen

☐ 1- bis 2-Familienhaus ☐ Mehrfamilienhaus ☐ Hochhaus

☐ anderer: _____

11. Verwenden Sie bei glatten Böden Pflege-, Reinigungs- und Putzmittel?

☐ täglich ☐ wöchentlich ☐ monatlich (ungefähr)
☐ nein

12. Befinden sich in Ihrer Wohnung größere Wand- oder Deckenflächen, die mit Kunststoff (z.B. Vinyltapete) verkleidet oder mit Lacken, Kunstharzen oder Kunststoff beschichtet oder gestrichen sind?

☐ ja ungefähr |__|__| qm Fläche
Alter |__|__|__| Jahre (ungefähr)

☐ nein

13. Welche Bodenbeläge sind im Wohnzimmer vorhanden?

Teppichboden, Teppiche

<input type="checkbox"/>	Wolle	ungefähr				qm
<input type="checkbox"/>	anderes natürliches Material	ungefähr				qm
<input type="checkbox"/>	Kunstfasern	ungefähr				qm
<input type="checkbox"/>	Material nicht bekannt	ungefähr				qm
<input type="checkbox"/>	mit Schaumrücken	ungefähr				qm
PVC	<input type="checkbox"/>	ungefähr				qm
Holzparkett	<input type="checkbox"/>	ungefähr				qm
Laminat	<input type="checkbox"/>	ungefähr				qm
andere Beläge	<input type="checkbox"/>	ungefähr				qm

welche? _____

(**Hinweis:** Wenn Teppiche auf Laminat oder Parkett liegen, dann sind die Flächen bei beiden Materialien zu nennen)

14. Welche Bodenbeläge sind im Kinderzimmer vorhanden?

Teppichboden, Teppiche

<input type="checkbox"/>	Wolle	ungefähr				qm
<input type="checkbox"/>	anderes natürliches Material	ungefähr				qm
<input type="checkbox"/>	Kunstfasern	ungefähr				qm
<input type="checkbox"/>	Material nicht bekannt	ungefähr				qm
<input type="checkbox"/>	mit Schaumrücken	ungefähr				qm
PVC	<input type="checkbox"/>	ungefähr				qm
Holzparkett	<input type="checkbox"/>	ungefähr				qm
Laminat	<input type="checkbox"/>	ungefähr				qm
andere Beläge	<input type="checkbox"/>	ungefähr				qm

welche? _____

(**Hinweis:** Wenn Teppiche auf Laminat oder Parkett liegen, dann sind die Flächen bei beiden Materialien zu nennen.)

15. Wie würden Sie die Häufigkeit einschätzen mit der Ihr Kind mit Kunststoffspielzeug in Kontakt kommt?

☐ gar nicht ☐ selten ☐ oft ☐ sehr oft

16. Verwenden Sie bei Ihrem Kind Körperpflegemittel?

Welches: **Wie oft:** ☐ täglich, ☐ seltener

Welches: **Wie oft:** ☐ täglich, ☐ seltener

Welches: **Wie oft:** ☐ täglich, ☐ seltener

Welches: **Wie oft:** ☐ täglich, ☐ seltener

Welches: **Wie oft:** ☐ täglich, ☐ seltener

17. Welche elektrischen Geräte nutzen Sie in der Wohnung?

	Anzahl	Nutzung (ungefähr)			Alter (ungefähr)
		täglich	wöchentlich	monatlich	
Fernseher	_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
Computermonitor	_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
Radios, HiFi-Anlagen	_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
andere Geräte mit größeren Kunststoffbestandteilen					
_____	_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
_____	_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
_____	_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
_____	_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _
_____	_ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!